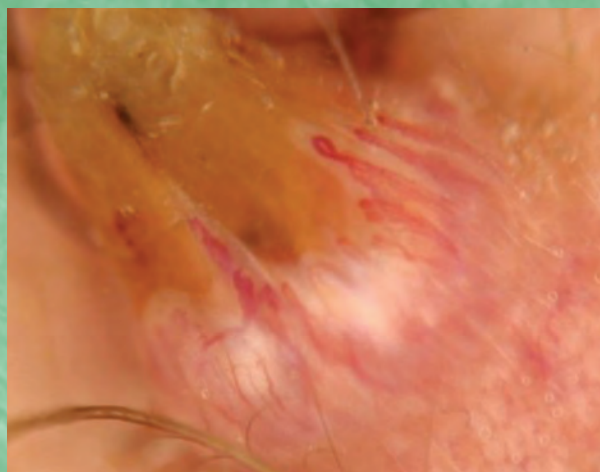
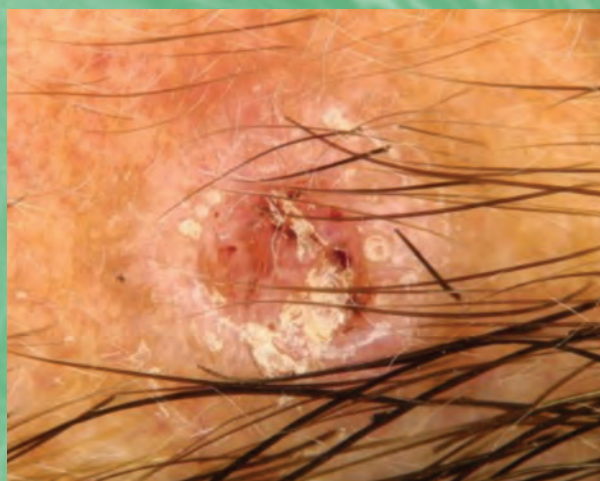


# Anais Brasileiros de Dermatologia

VOLUME 100 ■ NÚMERO 4 ■ 2025

FI = 3,6



*Avaliação dos achados dermatoscópicos em pacientes com carcinoma espinocelular cutâneo de acordo com o subtipo histopatológico e morfologia da lesão  
Ürün M, et al.*



[www.anaisdedermatologia.org.br](http://www.anaisdedermatologia.org.br)

- ❑ Diretrizes pré e pós analíticas para diagnóstico microscópico de melanoma: recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia
- ❑ Medicina de precisão e abordagens Treat-to-Target na dermatite atópica: melhorando o atendimento personalizado e os resultados
- ❑ Consenso latino-americano sobre redução gradual da terapia biológica na psoríase
- ❑ Erupção cutânea e mucosite induzidas por micoplasma (MIRM) imitando estomatite herpética

SUA PELE FALA,

SÓ O DERMATOLOGISTA ENTENDE.



Cuide da pele que  
te acompanhará  
para **sempre**



World  
Skin  
Health  
Day

BROUGHT TO YOU BY



# Anais Brasileiros de Dermatologia

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia

# ABD

[www.anaisdedermatologia.org.br](http://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](http://www.scielo.br/abd)
- Anais Brasileiros de Dermatologia  
[www.anaisdedermatologia.org.br](http://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](http://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](http://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](mailto: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](http://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](http://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](http://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](mailto: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](mailto: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](http://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 4. Julho/Agosto 2025

## Sumário

### Editorial

- Anais Brasileiros de Dermatologia - Fator de Impacto e CiteScore relativos a 2024 ..... 501168  
*Sílvia Alencar Marques, Ana Maria Roselino, Hiram Laranjeira de Almeida Junior e Luciana Patrícia Fernandes Abbade*

### Educação Médica Continuada

- Diretrizes pré e pós analíticas para diagnóstico microscópico de melanoma: recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia ..... 501139  
*José Cândido Caldeira Xavier-Júnior, Karina Munhoz de Paula Alves Coelho, Mariana Petaccia de Macedo, Rute Facchini Lellis, Nathanael de Freitas Pinheiro Junior, Robledo Fonseca Rocha e Comitê de Dermatopatologia da Sociedade Brasileira de Patologia*

### Artigo Original

- Análise do perfil clínico e epidemiológico da hanseníase no Brasil e grandes regiões ..... 501127  
*Alicia de Siqueira Sczmanski, Lucas Pazin, Thiago Mamoru Sakae e Josete Mazon*
- Manifestações dermatológicas em pacientes com neoplasias gastrintestinais: foco no diagnóstico precoce e conforto do paciente ..... 501128  
*Burcu Aydemir Demirci, Deniz Aksu Arica, Leyla Baykal Selcuk, Evren Fidan, Ali Guner, Savaş Yayli e İbrahim Etem Arica*
- Avaliação dos achados dermatoscópicos em pacientes com carcinoma espinocelular cutâneo de acordo com o subtipo histopatológico e morfologia da lesão ..... 101091  
*Mustafa Ürün, Yıldız Gürsel Ürün, Ömer Faruk Elmas e Nuray Can*
- Influência da biopsia de linfonodo sentinela no prognóstico de pacientes com melanoma acral ..... 501129  
*Thiago Francischetto, Ana Clara Falcão, Adson Santos Neves, Ana Beatriz Lira, Robson Freitas de Moura, Thiago Souza Oliveira Freitas de Moura, Juvandy Antonio Inacio Santos, André Bacellar Costa Lima, Marco Antonio Oliveira Lessa, Jussamara Britos Santos, Alexandre Farias de Albuquerque e Vaner Paulo da Silva Fonseca Pinheiro*
- Evolução a longo prazo da dermatomiosite juvenil associada à lipodistrofia: experiência em hospital universitário ..... 501130  
*Igor Kapetanović, Mirjana Gajić-Veljić, Branka Bonači-Nikolić e Miloš Nikolić*
- Preditores da resposta PASI90 em pacientes com psoríase tratados com inibidores de interleucina: estudo de coorte observacional ..... 501132  
*Burhan Engin, Yusuf Demir, Sera Nur Yucesoye e Tumay Ak*
- Prevalência de alérgenos reagentes em estudos de teste de contato utilizando a Bateria Padrão Brasileira: revisão sistemática ..... 501126  
*Ana Laura Andrade Bueno, Nathalia Hoffmann Guarda Aguzzoli e Renan Rangel Bonamigo*
- Prurido na dermatite atópica: estudo transversal de pacientes adultos de hospital universitário terciário em São Paulo, Brasil ..... 101093  
*Georgia Biazus Soares, Raquel Leao Orfali, Beatriz Lacerda Averbach, Yap Qai Ven e Gil Yosipovitch, Valeria Aoki*



<i>Piedra branca: formação de matriz extracelular fúngica e sua importância na patogênese.</i>	
Estudo ultraestrutural.....	501140
<i>Hiram Larangeira de Almeida Jr., Thales de Moura Assis, Eduardo Camargo Faria e Viviane Mazo Fávero Gimenes</i>	

## Revisão

Vias do inflamassoma na dermatite atópica: perspectivas sobre os mecanismos inflamatórios e alvos terapêuticos .....	501136
<i>Yasmim Álefe Leuzzi Ramos, Anna Julia Pietrobon, Franciane Mouradian Emidio Teixeira, Valeria Aoki, Maria Notomi Sato e Raquel Leão Orfali</i>	
Medicina de precisão e abordagens <i>Treat-to-Target</i> na dermatite atópica: melhorando o atendimento personalizado e os resultados .....	501135
<i>Dan Hartmann, Catalina Retamal e Fernando Valenzuela</i>	

## Artigo Especial

Consenso latino-americano sobre redução gradual da terapia biológica na psoríase .....	501134
<i>Angela María Londoño García, Juan Raúl Castro-Ayarza, Manuel Darío Franco 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, 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>	

## Cartas - Investigação

Botriomicose: série de casos diagnosticados entre 2000 e 2023 na divisão de Dermatologia de hospital terciário .....	501144
<i>Nicole de Souza Aranha, João Avancini, Caroline Heleno Chagas de Carvalho, Walter Belda Júnior e Marcello Menta Simonsen Nico</i>	
Tradução, adaptação cultural e validação da versão brasileira do Alopecia Areata Quality of Life Index (AA-QLI-BRA).....	501146
<i>Paula Rosa Coutinho Goulart Borges Mariottoni, Leonardo Spagnol Abraham, Daniel Fernandes Melo, Rodrigo Pirmez, Leopoldo Duailibe Nogueira Santos, Paulo Müller Ramos e Hélio Amante Miot</i>	
Uso de imiquimode no tratamento de 21 pacientes com molusco contagioso: melhores resultados em áreas selecionadas.....	501142
<i>John Verrinder Veasey, Bruna Cavaleiro de Macedo Souza, Rebeca Naomi Shida, Guilherme Camargo Julio Valinoto</i>	
Utilizando ChatGPT 4.0 para diagnóstico em Dermatologia: análise de desempenho em casos clínicos dos Anais Brasileiros de Dermatologia .....	501143
<i>Matheus Alves Pacheco e Athos Paulo Santos Martini</i>	

## Cartas - Caso clínico

Leucemia/linfoma de células T do adulto após dermatite infectiva em paciente com infecção por HTLV-1: relato de caso .....	501151
<i>Denis Miyashiro, Tatiane Assone, Augusto César Penalva de Oliveira, Sabri Saeed Mohammed Ahmed Al-Sanabani, José Antonio Sanches e Jorge Casseb</i>	
Dermatose terra firma-forme exuberante em paciente idoso .....	501131
<i>Marinna Sampaio Campos, Loanda Oliveira Fukuma, Juliana Carvalho Delgado, Paulo Ricardo Criado, Karla Calaça Kabbach Prigenzi e Sandra Lopes Mattos e Dinato</i>	
Mutações heterozigóticas de FGF22 e mosaico de FGFR2 em nevo acneiforme de Munro: estudo de caso .....	501141
<i>Jiachen Sun, Yimeng Wang, Lihua Zhang, Chunlei Zhang e Chuan Ma</i>	
Imunoglobulina endovenosa no tratamento do escleromixedema associado com gamopatia monoclonal.....	501149
<i>Amanda Cochlar Medeiros Perrella, Alexandre Michalany, Mário Cezar Pires e Cassio Oliveira Lima</i>	
Linfangiectasia e linfedema genital secundários à doença de Crohn metastática.....	501150
<i>Nelly Marlene Román Mendoza, María Dolores Caro Gutiérrez, José Javier Mateos Rico, Alberto Alegre Bailo, Lourdes Estrada Muñoz e Francisco Javier Vicente Martín</i>	

Arterite linfocítica trombofílica, causa infrequente de livedo reticular - Relato de caso .....	501148
<i>Dominga Peirano, Maria Luz Hubner-Garretón, Martha Fernandez e Andrés Figueroa</i>	
Erupção cutânea e mucosite induzidas por micoplasma (MIRM) imitando estomatite herpética.....	501138
<i>Sara Becerril Andrés, Adolfo Alejandro Cabanillas Cabral e Gloria Baeza-Hernández</i>	
Dermatoscopia de super alta ampliação versus dermatoscopia digital convencional no carcinoma basocelular .....	501152
<i>Izadora Moreira do Amaral, Elisa Scanduzzi Maciel, Daniela Surjan Milheti, Camila Arai Seque, Milvia Maria Simões e Silva Enokihara e Sérgio Henrique Hirata</i>	
Plasmocitoma extramedular primário: apresentação de caso raro .....	501137
<i>Pedro Barbosa, Clara de Diego, Javier Anaya e Corina Busso</i>	
Caso raro de papulose linfomatóide tipo E .....	501133
<i>Máté Attila Bognár, Csaba Gyömörei e Zsuzsanna Lengyel</i>	

## Cartas - Tropical/Infectoparasitária

Perfil epidemiológico das lesões anogenitais de 4.029 atendimentos realizados em Ambulatório de Infecções Sexualmente Transmissíveis da cidade de São Paulo .....	501145
<i>Julia Aires Thomaz Maya, Kaïque Arriel, Laura Stamato de Figueiredo e John Verrinder Veasey</i>	

## Cartas - Terapia

Erupção acneiforme secundária ao trametinibe em dois pacientes com neurofibromatose .....	501158
<i>Macarena Nougues, Luciana Laura Tirelli, Paula Carolina Luna, Darío Macas Ordoñez e Margarita Larralde</i>	
Lúpus eritematoso sistêmico induzido por oxcarbazepina: desafio clínico .....	501154
<i>Eduardo López Vera, Elisabeth Gómez Moyano, María Ayala Blanca e María Salas Cassinello</i>	
Alopecia psoriasiforme paradoxal secundária ao secuquinumabe: relato de caso .....	501155
<i>Inés Segovia Rodríguez, María Castillo Gutiérrez, Fernando Pinedo-Moraleda e Beatriz Aranegui Arteaga</i>	
Estabilização de xantogranuloma necrobiótico recalcitrante e agressivo com tofacitinibe .....	501159
<i>Miguel Mansilla-Polo, Carlos Abril-Pérez, Daniel Martín-Torregrosa e Rafael Botella-Estrada</i>	
Terapia bem-sucedida com imunoglobulina intravenosa em pênfigo paraneoplásico associado a carcinoma hepatocelular .....	501153
<i>José Ramos, Cláudia Afonso, Ângela Roda e Cristina Fonseca</i>	
Repigmentação bem-sucedida com ritlecitinibe e fototerapia domiciliar combinada em caso intratável de vitiligo generalizado .....	501157
<i>Xiu-Kun Sun e Ai-E Xu</i>	
Uso de uestequinumabe no tratamento de psoríase grave em receptor de transplante de fígado.....	501156
<i>Tiago Almeida Santos Costa, Juliana Schinzari Palo e Renata Ferreira Magalhães</i>	



## EDITORIAL

### Anais Brasileiros de Dermatologia – Fator de Impacto e CiteScore relativos a 2024<sup>☆,☆☆</sup>



Prezados Colegas,

Recentemente, em 18 de junho de 2025, o *Journal of Citation Reports* divulgou as métricas relativas a 2024 dos 96 periódicos em Dermatologia e especialidades afins auditados. As diversas métricas calculadas têm a finalidade de apresentar a *performance* dos periódicos e definir, ainda que não seja intenção explícita e possa haver vieses, o *ranking* desses periódicos em suas respectivas áreas de atuação ou especialidade. E mais uma vez ficamos felizes em poder comunicar à comunidade dermatológica nacional e internacional o avanço do Fator de Impacto (FI) e itens contribuintes à composição do FI e do CiteScore dos Anais Brasileiros de Dermatologia (ABD). É importante salientar que entendemos como conquista coletiva, fruto dos esforços do corpo de Editores Científicos e Técnicos, das contribuições de inúmeros Autores e da qualidade do trabalho voluntário dos Revisores. Embora sejam as métricas um tanto distintas em suas metodologias de cálculo, as diferentes métricas permitem várias inferências e são indicativas de caminhos a serem mantidos e outros a serem corrigidos e melhorados.

O FI dos ABD relativo a 2024 ascendeu a 3,6 – um ponto acima do FI de 2023.<sup>1</sup> Tal avanço nos coloca no 18º lugar entre os 96 periódicos internacionais avaliados – portanto, no primeiro quartil (Q1) – e no 3º lugar entre os periódicos médicos brasileiros, resultado de crescimento praticamente constante desde a indexação dos ABD no PubMed/Medline em 2009, considerando os valores do seu primeiro FI = 0,337 (2010). O CiteScore, que utiliza metodologia e base de dados

de periódicos-fonte distintos, também cresceu, ainda que de modestos 0,1, passando a 2,5. Temos claro que esses avanços, em particular do FI, são muito bem-vindos, mas não nos contenta ou acomoda, pois o vigor e a produtividade da dermatologia Ibero-Latino Americana nos credenciam a postos de maior realce. Tais resultados fazem jus às comemorações dos ABD no seu centenário.

As métricas e dados auxiliares informados permitem aos Editores identificar áreas ou assuntos de maior repercussão e impacto e, conseqüentemente, ampliar, o quanto possível, o espaço destinado a tais tópicos. Da mesma maneira, é possível identificar assuntos ou tópicos com menor (ou ausência) de repercussão e impacto. Os ABD têm sido historicamente periódico de múltiplos assuntos e de interesse dos leitores, pois privilegiam a dermatologia clínica mais clássica, destinam espaços à dermatologia estética e cirúrgica e, ainda, à dermatologia tropical, infecciosa e à dermatopatologia. Além disso, os ABD utilizam o recurso “cartas” com menor número de palavras e figuras, a fim de ampliar o espaço destinado a retratar a riqueza indiscutível do universo clínico e terapêutico em dermatologia.<sup>2-6</sup>

Os números informados neste editorial sugerem que estamos no caminho certo: um periódico múltiplo em suas seções, robusto em sua ênfase à dermatologia clínica no seu mais amplo sentido, e que se mantém exigente tanto na qualidade intelectual quanto visual e de editoração dos artigos. No entanto, queremos ir além, e neste ano de 2025 os ABD passaram a publicar 35 artigos por fascículo – ou seja, 15% a mais – como iniciativa essencial para evitar acúmulo de artigos aprovados que aguardam publicação. E ainda, o que acreditamos como de grande importância em termos de aumento da visibilidade e equalização dos artigos: os ABD passam a ser publicados, a partir do volume 101 (1), exclusivamente na língua inglesa, tanto *online* quanto na versão impressa, sem alterar sua histórica e centenária denominação.<sup>7</sup> Portanto, a partir de setembro de 2025, todos os artigos terão que ser submetidos na língua inglesa.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501168>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Marques SA, Roselino AMF, Almeida Jr HL, Abbade LPF. Anais Brasileiros de Dermatologia – Impact Factor and CiteScore for 2024. *An Bras Dermatol.* 2025;100:501168.

<sup>☆☆</sup> Trabalho realizado no Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil.



Continuaremos a contar com o suporte financeiro e de infraestrutura da Sociedade Brasileira de Dermatologia e a contar com a qualidade dos Autores e dos Revisores que nos prestigiam com seus trabalhos, observações e divulgação. Nosso muito obrigado a todos.

## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

Silvio Alencar Marques: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Ana Maria Roselino: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Hiram Larangeira de Almeida Junior: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Luciana P. Fernandes Abbade: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

## Conflito de interesses

Nenhum.

## Referências

1. Marques SA, Roselino AM, Larangeira HA Jr, Abbade LPF. Anais Brasileiros de Dermatologia - Impact Factor and CiteScore for 2023. *An Bras Dermatol.* 2024;99:797-8.
2. Buffo TH, Stelini RF, Serrano JYM, Pontes LT, Magalhães RF, Moraes AM. Mohs micrographic surgery in rare cutaneous tumors: a retrospective study at a Brazilian tertiary university hospital. *An Bras Dermatol.* 2023;98:36-46.
3. Kutlu Ö, Karadag AS, Wollina U. Adult acne versus adolescent acne: a narrative review with a focus on epidemiology to treatment. *An Bras Dermatol.* 2023;98:75-83.
4. Cavalcante LG, Domingues RAR, Oliveira B Jr, Fernandes MAR, Pessoa EC, Abbade LPF. Incidence of radiodermatitis and factors associated with its severity in women with breast cancer: a cohort study. *An Bras Dermatol.* 2023;99:57-65.
5. Erduran F, Adisen E, Hayran Y, Aksoy GG, Alpsoy E, Selçuk LB, et al. Analysis of clinical characteristics and factors affecting treatment responses in patients with pyoderma gangrenosum: a multicenter study of 239 patients. *An Bras Dermatol.* 2024;99:815-25.
6. Wilder LK, Orsi V, Chebi G, Balague MA, Campana LC. Two years of innovative dermatological care: the first public health consultation service for the transgender and gender diverse community in Argentina. *An Bras Dermatol.* 2024;99:869-74.
7. Marques SA, Roselino AMF, Larangeira HA Jr, Abbade LPF. Anais Brasileiros de Dermatologia: 100 years of history (1925-2025). *An Bras Dermatol.* 2025;100:3-11.

Silvio Alencar Marques  <sup>a,\*</sup>,

Ana Maria Roselino  <sup>b</sup>,

Hiram Larangeira de Almeida Junior  <sup>c,d</sup>

e Luciana Patrícia Fernandes Abbade  <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

<sup>b</sup> Departamento de Clínica Médica, Divisão de Dermatologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>c</sup> Departamento de Dermatologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

<sup>d</sup> Departamento de Dermatologia, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

\* Autor para correspondência.

E-mail: silvio.marques@unesp.br (S.A. Marques).

## EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA

### Diretrizes pré e pós analíticas para diagnóstico microscópico de melanoma: recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia<sup>☆,☆☆</sup>



José Cândido Caldeira Xavier-Júnior <sup>id</sup> <sup>a,b,c,\*</sup>,  
Karina Munhoz de Paula Alves Coelho <sup>id</sup> <sup>d,e</sup>, Mariana Petaccia de Macedo <sup>id</sup> <sup>f</sup>,  
Rute Facchini Lellis <sup>id</sup> <sup>f,g</sup>, Nathanael de Freitas Pinheiro Junior <sup>id</sup> <sup>h</sup>,  
Robledo Fonseca Rocha <sup>id</sup> <sup>i,j</sup> e Comitê de Dermatopatologia da Sociedade Brasileira de Patologia

<sup>a</sup> Instituto de Patologia de Araçatuba, SP, Brasil

<sup>b</sup> Faculdade de Medicina, Centro Universitário Católico Unisaesiano, Araçatuba, SP, Brasil

<sup>c</sup> Programa de Pós-graduação em Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

<sup>d</sup> Centro de Diagnósticos Anátomo-Patológicos, Joinville, SC, Brasil

<sup>e</sup> Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Biologia do Câncer Infantil e Oncologia Pediátrica – INCT BioOncoPed, Brasil

<sup>f</sup> Departamento de Patologia, Rede D'Or/São Luiz Hospital, São Paulo, SP, Brasil

<sup>g</sup> Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, SP, Brasil

<sup>h</sup> Imagepat Anatomia Patológica Ltda, Salvador, BA, Brasil

<sup>i</sup> Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, RR, Brasil

<sup>j</sup> Laboratório de Patologia de Roraima, Boa Vista, RR, Brasil

Recebido em 11 de dezembro de 2024; aceito em 27 de janeiro de 2025

#### PALAVRAS-CHAVE

Dermatologia;  
Guia;  
Melanoma;  
Microscopia;  
Patologia

**Resumo** O projeto diretrizes da Sociedade Brasileira de Patologia visa divulgar recomendações, para patologistas, cirurgiões e clínicos, baseadas em dados sólidos da literatura e através de adaptações de diretrizes internacionais para a realidade dos médicos brasileiros. Este artigo resulta do esforço de grupo de patologistas membros do Comitê de Dermatopatologia da Sociedade Brasileira de Patologia focados em doenças melanocíticas que, por meio de tópicos, estabeleceram recomendações pertinentes aos clínicos e cirurgiões para o diagnóstico acurado das lesões melanocíticas suspeitas de melanoma. Neste artigo, pretende-se esclarecer a melhor maneira de realizar a exérese em caso de lesões melanocíticas suspeitas

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501139>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Xavier-Júnior JCC, Coelho KMPA, De Macedo MP, Lellis RF, Pinheiro Junior NF, Rocha RF; Dermatopathology Committee of the Brazilian Society of Pathology. Pre- and post-analytical guidelines for the microscopic diagnosis of melanoma: recommendations from the Brazilian Society of Pathology. An Bras Dermatol. 2025;100:501139.

<sup>☆☆</sup> Trabalho realizado na Sociedade Brasileira de Patologia (SBP), São Paulo, SP, Brazil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: josecandidojr@yahoo.com.br (J.C. Xavier-Júnior).

tão bem como os cuidados pré-analíticos com o material, o modo de interpretar o laudo anatomopatológico e as situações nas quais os estudos imuno-histoquímicos e moleculares podem ser ferramentas auxiliares para o diagnóstico e/ou terapêutica.

© 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

Segundo dados do *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN), em 2022 foram identificados 331.647 novos casos e 58.645 mortes por melanoma cutâneo<sup>1</sup>; o tumor primário da pele é o mais letal, com tendência de aumento da mortalidade por essa neoplasia na população idosa brasileira.<sup>2</sup> Além disso, dados nacionais, em concordância com a literatura internacional, indicam, em série temporal, aumento da incidência de casos de melanomas<sup>3,4</sup> com estabilidade de subtipos histológicos que apresentam comportamento precocemente invasivo, os quais correspondem à considerável fração da mortalidade específica.<sup>3</sup> Pacientes com lesões cutâneas pigmentadas clinicamente suspeitas devem ser submetidos preferencialmente (sempre que possível) à excisão cirúrgica (biopsia excisional),<sup>5</sup> uma vez que o diagnóstico permanece sendo anatomopatológico, apesar de todo o avanço da patologia molecular e das ferramentas de imagem *in-vivo* no conhecimento dessas neoplasias.<sup>6</sup> Como também ocorre em grande parte das neoplasias malignas de outros sítios, no caso do melanoma cutâneo o diagnóstico acurado realizado de maneira precoce está relacionado com melhor prognóstico.<sup>7,8</sup> Além disso, a criação de protocolos de padronização de coleta, preparação, análise e laudos estruturados é fundamental para o acompanhamento correto desses pacientes<sup>9</sup> e para garantir integridade do material para possíveis estudos complementares (imuno-histoquímico e molecular), quando aplicável.

Destaca-se que essa diretriz foi desenvolvida pela Sociedade Brasileira de Patologia (SBP), que formou um grupo de trabalho de especialistas na área para avaliar a literatura, a legislação brasileira, livros clássicos e as recomendações internacionais e, então, propor um protocolo voltado para a realidade da assistência à saúde no nosso país. Essas recomendações serão publicadas em dois artigos, com conteúdo semelhantes e complementares. O presente artigo foi redigido de maneira direcionada para os clínicos e cirurgiões enquanto um outro artigo, voltado para os patologistas, será publicado na revista *Surgical and Experimental Pathology* da SBP. Neste artigo pretende-se esclarecer a melhor maneira de realizar a exérese em caso de lesões melanocíticas suspeitas tão bem como os cuidados pré-analíticos com o material, o modo de interpretar o laudo anatomopatológico e as situações nas quais os estudos imuno-histoquímicos e moleculares podem ser ferramentas auxiliares para o diagnóstico. A tabela 1 exibe a listagem de todas as recomendações deste artigo.

## Procedimento cirúrgico

O fornecimento de biopsia apropriada e histórico clínico pertinente é fundamental para o diagnóstico e

prognóstico preciso do melanoma.<sup>5</sup> Em caso de lesão suspeita de melanoma, a biopsia excisional com margens próximas livres deve ser a abordagem preferencial. Eventualmente, biopsia incisinal pode ser considerada primeira abordagem em lesões muito grandes ou em lesões localizadas em regiões de interesse estético ou funcional. A biopsia por *shaving* está expressamente contraindicada porque pode adicionar dificuldades ao diagnóstico histopatológico e, no futuro, comprometer a correta determinação do índice (espessura) de Breslow.<sup>10–12</sup> A utilização da técnica de cirurgia de Mohs não está validada para abordagem de lesões melanocíticas e pode também comprometer o diagnóstico acurado dessas lesões.<sup>13</sup>

Após a realização do procedimento, a biopsia/peça cirúrgica deve ser submersa imediatamente em recipiente limpo, transparente, de boca larga, de boa vedação e precisamente identificado, contendo formalina tamponada (10% de formaldeído tamponado) em volume aproximadamente 10 a 20 vezes o tamanho da amostra (fig. 1) podendo o tempo ideal de fixação variar entre 6 e 72 horas. É expressamente contraindicado o envio de peças/biopsias em outros meios tais como vaselina, álcool ou soro. Todas essas medidas são importantes para a manutenção da integridade morfológica do tecido, assim como das proteínas e do material genético das células tumorais; potenciais alvos futuros dos estudos imuno-histoquímicos e moleculares, respectivamente.<sup>11</sup> Para garantir que o formol utilizado seja tamponado, sugere-se comunicação direta com o responsável da unidade hospitalar ou com o laboratório de patologia parceiro. Para evitar fixação excessiva dos materiais, o ideal é não realizar excisão cirúrgica (biopsia excisional) na véspera de feriados, ou até mesmo nos finais de tarde em dias de sexta-feira, se o laboratório parceiro não tiver expediente de processamento durante o sábado. Evitar realizar a exérese cirúrgica em instituição/clínica que não tenha logística de fluxo ágil de envio de amostras para processamento e análise para evitar grande tempo exposto em formol e superfixação do material. É importante destacar a impossibilidade de realização de processamento e diagnóstico de lesão de pele no mesmo dia da retirada da lesão, pois há que considerar o tempo mínimo de fixação e processamento histológico. Ressalta-se ainda que é fundamental que apenas um espécime de excisão seja colocado em cada frasco para permitir correta identificação da lesão com o diagnóstico final histopatológico.

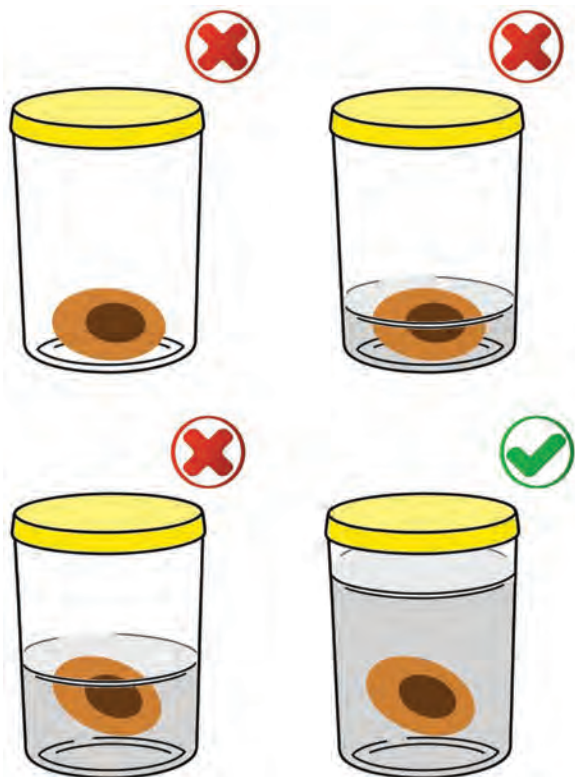
O manuseio da peça cirúrgica após a retirada deve ser cuidadoso para não causar artefatos de esmagamento.<sup>14</sup> A utilização de eletrocautério deve ser cautelosa, pois, se excessiva, pode prejudicar a avaliação das bordas da lesão.<sup>15</sup>

**Recomendação 1:** Em caso de suspeita de melanoma a biópsia excisional com margens próximas (1–3 mm) deve ser a abordagem preferencial.



**Tabela 1** Resumo das recomendações

Recomendação 1	Em caso de suspeita de melanoma, a biópsia excisional com margens próximas (1–3 mm) deve ser a abordagem preferencial.
Recomendação 2	Após a retirada, a biópsia/peça cirúrgica deve ser submersa imediatamente em recipiente apropriado contendo formalina tamponada (10% de formaldeído tamponado) em volume aproximadamente 10 a 20 vezes o tamanho da amostra.
Recomendação 3	Informações clínicas, especialmente idade e sexo do paciente, bem como localização e tamanho da lesão, são dados indispensáveis para o diagnóstico microscópico acurado de lesões melanocíticas.
Recomendação 4	Sempre que possível, realizar a inclusão de todo o material enviado em caso de lesões suspeitas para melanoma. Aos clínicos, cirurgiões, sugere-se verificar se essa recomendação foi seguida por meio da leitura atenta da seção de macroscopia do laudo anatomopatológico.
Recomendação 5	O estudo imuno-histoquímico não é essencial para o diagnóstico microscópico de melanoma, estando reservado para casos selecionados, sinalizados pelo patologista no laudo, frequentemente por meio de comentários e notas.
Recomendação 6	O exame peroperatório está contraindicado quer para diagnóstico, quer para avaliação de margens de lesões melanocíticas.
Recomendação 7	O exame peroperatório está contraindicado para avaliação do linfonodo sentinela em casos de melanoma cutâneo.
Recomendação 8	Testagem molecular para pesquisa de mutação no gene <i>BRAF</i> é recomendada no cenário do paciente com melanoma estágio II de alto risco, 3 e 4, utilizando amostra com adequada representação neoplásica e técnica molecular devidamente validada pelo laboratório.



**Figura 1** A maneira correta de acondicionamento da peça é com volume de formol tamponado a 10% superior a 10–20 vezes o volume da peça (imagem inferior à direita). Não é aceitável o envio do material sem formol, em volume que não cobre a peça em sua totalidade ou em volume discretamente superior ao volume da peça.

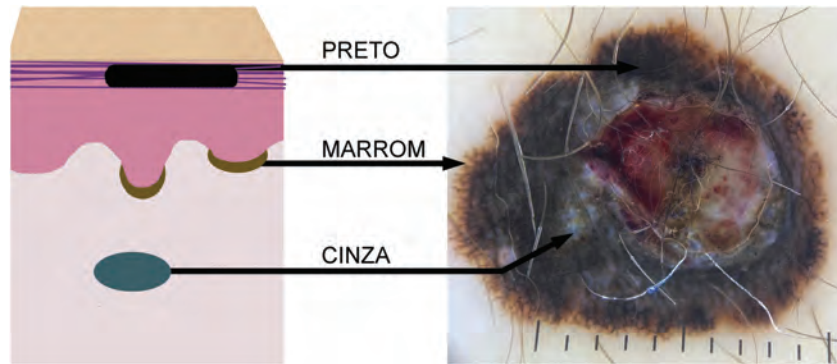
**Recomendação 2:** Após a retirada a biópsia/peça cirúrgica deve ser submersa imediatamente em recipiente apropriado contendo formalina tamponada (10% de formaldeído tamponado) em volume aproximadamente 10 a 20 vezes o tamanho da amostra.

### Solicitação (pedido) anatomopatológico

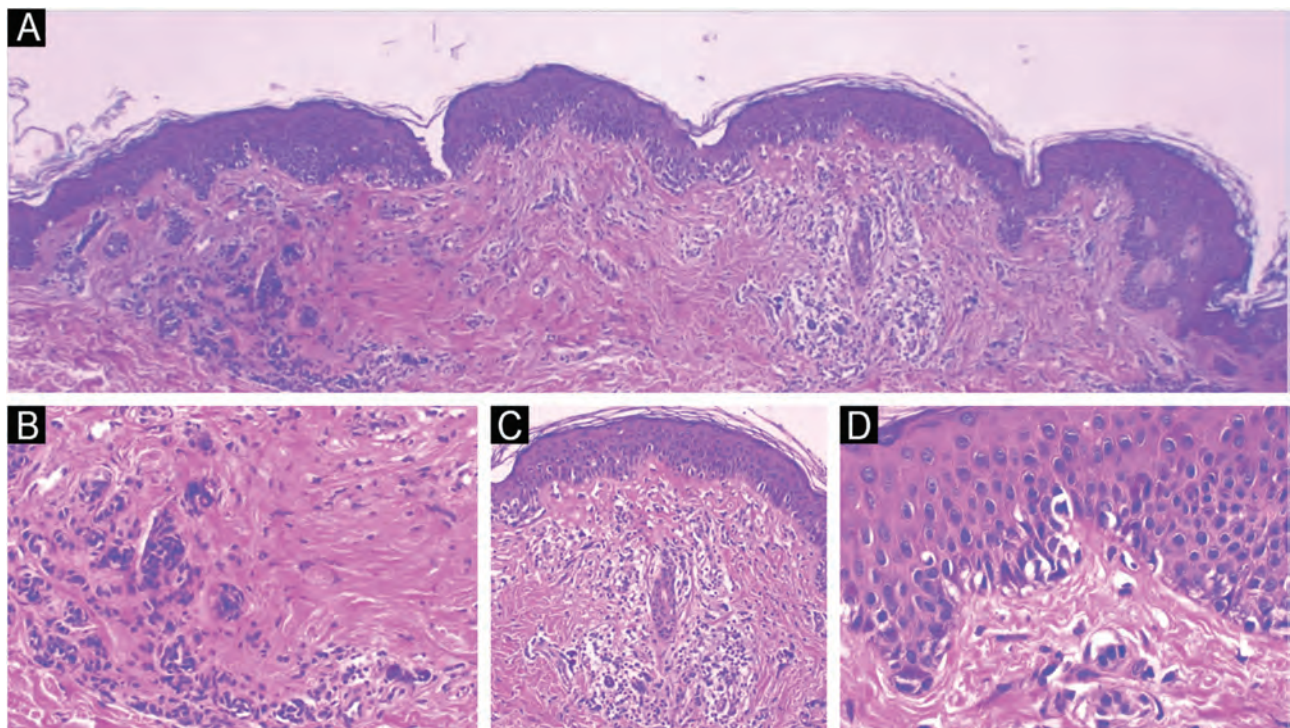
Em caso de ausência de pedido específico do laboratório, o mesmo poderá ser realizado utilizando receituário com identificação do médico, data e as informações mínimas de identificação do paciente (considerar sempre pelo menos três parâmetros, por exemplo nome completo, data de nascimento e CPF ou outro documento de identificação).<sup>16</sup>

É indispensável o envio de história clínica e descrição dermatológica da lesão (fig. 2), sua evolução, resultados de exames complementares e hipóteses diagnósticas, pois fazem parte dos pré-requisitos para um laudo completo e podem influenciar a decisão diagnóstica em caso de lesões melanocíticas. Sexo, localização da lesão e idade do paciente são os dados mínimos para a análise microscópica sem os quais um diagnóstico conclusivo e adequado está em risco.<sup>8,17,18</sup>

Entre os dados mais relevantes para a análise de uma lesão melanocítica estão: a) idade: faixa etária afeta a interpretação dos achados microscópicos. Por exemplo, os mesmos achados microscópicos que levariam ao diagnóstico de melanoma acral em um paciente idoso podem não caracterizar malignidade em um paciente pediátrico; b) localização: lesões melanocíticas benignas localizadas nos chamados “locais especiais” (p. ex., couro cabeludo, genitália, linha mamária, pavilhão auricular e regiões flexurais) podem apresentar achados microscópicos e



**Figura 2** A variação de cores nas lesões melanocíticas reflete a localização do pigmento melânico na pele. No desenho esquemático, observa-se a correspondência das cores/tonalidades do melanoma ao exame dermatoscópico conforme o depósito de melanina: preto na camada córnea, marrom na camada basal da epiderme e azulada/cinza na derme.



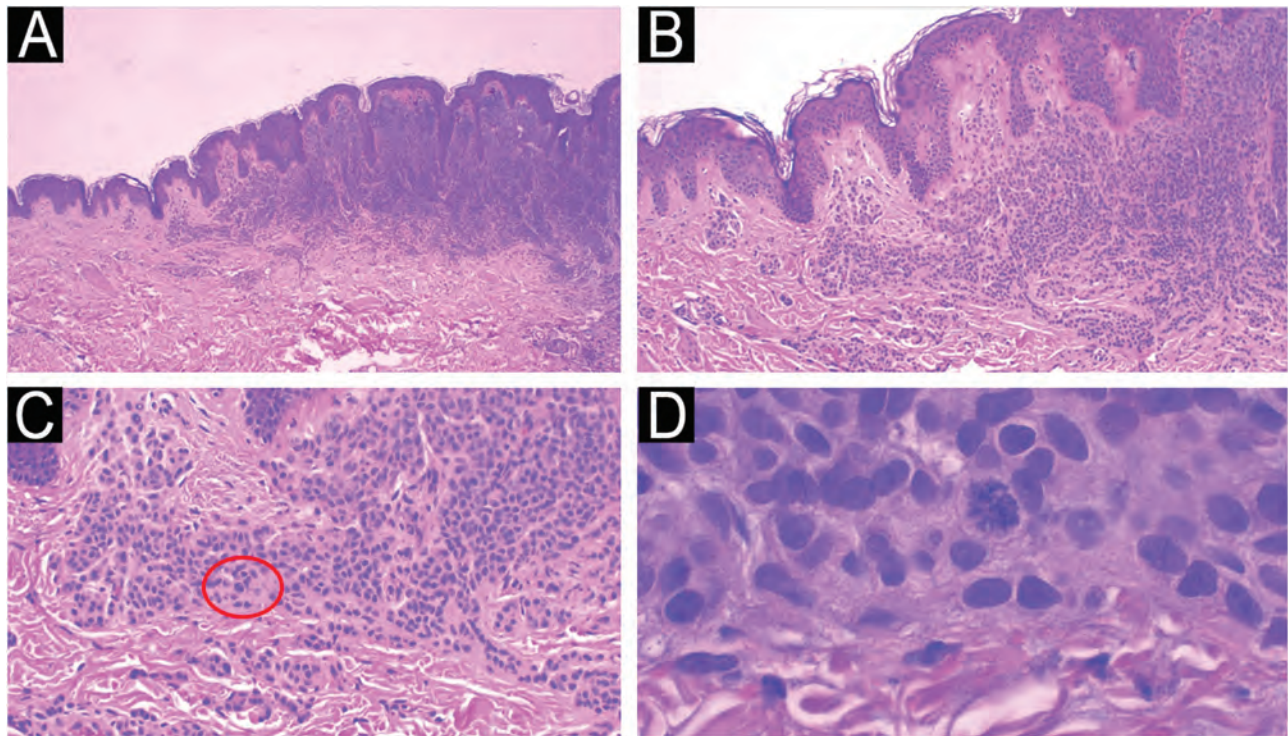
**Figura 3** Nevos traumatizados são um bom exemplo da necessidade de correlação anátomo-clínica. (A) Na imagem panorâmica de nevo em coxa de paciente do sexo feminino de 44 anos vê-se o nevo remanescente à esquerda, a fibrose central e o infiltrado inflamatório dérmico com melanófagos à direita (Hematoxilina & eosina, 40×). (B) Em detalhe, o nome intradérmico remanescente e a fibrose paralela ao sentido da epiderme (Hematoxilina & eosina, 200×). (C) Em detalhe o infiltrado inflamatório com melanófagos (Hematoxilina & eosina, 200×). (D) Presença de melanócitos juncionais proliferados atípicos, achado comum em lesões melanocíticas traumatizadas (Hematoxilina & eosina, 400×).

dermatoscópicos simuladores de malignidade os quais não seriam admissíveis em outras localizações anatômicas; c) descrição clínica da lesão: regra ABCDE (assimetria, bordas, cor, diâmetro e evolução), bem como quaisquer outras informações relevantes (p. ex., aumento de tamanho, alterações de características, ocorrência de trauma, resultados de biopsias anteriores, aparecimento de ulceração, principalmente); d) história clínica: gestação,<sup>19</sup> história

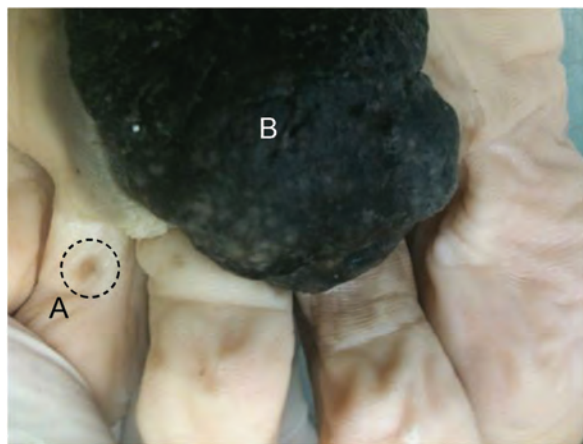
pessoal e familiar de melanoma e nevos displásicos; e) outros exames: descrição da dermatoscopia e, se for o caso, de outros exames complementares (p. ex., microscopia confocal e exame genético germinativo)<sup>6,20,21</sup> (figs. 3 e 4).

**Recomendação 3:** Informações clínicas, especialmente idade e sexo do paciente, bem como localização e tamanho da lesão são dados indispensáveis para o diagnóstico microscópico acurado de lesões melanocíticas.





**Figura 4** Outro exemplo da importância da correlação anátomo-clínica: nevo melanocítico intradérmico retirado por fins estéticos de paciente do sexo feminino de 14 anos. (A) Visão panorâmica do nevo intradérmico (Hematoxilina & eosina, 40×). (B) Melanócitos dispostos em ninhos com maturação para a profundidade (Hematoxilina & eosina, 100×) e (C) sem sinais de atipia (Hematoxilina & eosina, 200×). (D) Presença de mitose profunda atípica no centro da imagem, a qual não muda o diagnóstico (Hematoxilina & eosina, 1.000×).



**Figura 5** Imagem macroscópica de melanoma acral com pequena lesão descontínua (A) e volumoso componente tumoral (B). A identificação de satélites/microssatélites/metástases cutâneas influencia o estadiamento e pode ocorrer por meio de exame macroscópico pormenorizado.

### Avaliação laboratorial pré-analítica

A descrição macroscópica consiste em mensuração do fragmento de pele recebido e descrição de maneira direta, porém pormenorizada da lesão identificada (fig. 5). Todo laudo anatomopatológico apresenta a descrição

macroscópica que, geralmente, encontra-se logo abaixo das informações clínicas. Isso permite correlação com os dados da peça cirúrgica enviada. Idealmente deve-se realizar a inclusão do espécime em sua totalidade. Em casos de lesões muito grandes e claramente avançadas (p. ex., produtos de amputação com evidente infiltração óssea), a amostragem pormenorizada pode ser uma opção. Para verificar se todo o material foi incluído, basta ler a afirmação ao final da macroscopia. Também é possível verificar na descrição macroscópica em quantos blocos de parafina resultou a inclusão do material, os quais devem estar identificados.

Veja, a seguir, a descrição macroscópica de um melanoma, na qual está destacado que todo o material foi submetido à análise microscópica, quantos blocos foram gerados do espécime (cinco blocos) e quantos fragmentos foram colocados em cada bloco (blocos 1 e 2 contêm seis fragmentos, e os demais blocos contêm um fragmento cada): "Fragmento aproximadamente circular de pele medindo 3,0 × 2,5 × 0,8 cm exibindo, centralmente, lesão pigmentada acastanhada de bordas irregulares com áreas enegrecidas medindo 1,8 × 1,2 cm e distando 0,2 cm da margem mais próxima.

Todo o material foi submetido à análise histológica. Legenda: 1: Extremidade (6F); 2: Extremidade (6F); 3: Porção central (1F); 4: Porção central (1F); 5: Porção central (1F).

**Recomendação 4:** Sempre que possível, realizar a inclusão de todo o material enviado em caso de lesões suspeitas para melanoma. Aos clínicos e cirurgiões, sugere-se verificar



se essa recomendação foi seguida por meio da leitura atenta da seção de macroscopia do laudo anatomopatológico.

## Microscopia

Seguindo as recomendações internacionais vigentes,<sup>10,11</sup> o laudo do produto de exérese de melanoma deve conter os seguintes parâmetros: tipo histológico; índice de Breslow (espessura máxima do tumor) medida em milímetros, considerando apenas uma casa decimal (após a vírgula) e traçando uma linha reta entre a célula tumoral mais profunda e a célula mais superficial da camada granulosa; presença/ausência de ulceração; índice mitótico no “hot-spot” com a contagem de mitoses por área de 1 mm<sup>2</sup>; invasão angiolinfática; invasão perineural; presença/ausência de satelitose; presença/ausência de nevo associado; *status* das margens cirúrgicas e estadiamento anatomopatológico (figs. 6 a 8). A ampliação de margem faz parte do tratamento do melanoma independente do estadiamento; logo, não é necessário medir a distância do tumor em relação à margem. Os parâmetros principais para o estadiamento do melanoma são índice de Breslow e presença de ulceração, os quais definem o estadiamento do melanoma cutâneo.<sup>10,11</sup> Estudo brasileiro recente também demonstrou associação significativa entre esses dois parâmetros com o resultado do linfonodo sentinela e a sobrevida dos pacientes com melanoma cutâneo invasor.<sup>22</sup> O nível de Clark, a fase de crescimento, a presença/ausência de infiltrado inflamatório peri e intratumoral e a presença/ausência de regressão vêm perdendo valor nos últimos anos, não configurando como obrigatórios no laudo.<sup>11</sup>

Define-se ulceração pela combinação dos seguintes achados microscópicos: perda completa da epiderme (incluindo ausência de estrato córneo e membrana basal); evidência de alterações reativas (p. ex., presença de infiltrado fibrino-leucocitário) e adelgaçamento/apagamento ou hiperplasia reativa da epiderme adjacente na ausência de trauma ou procedimento cirúrgico recente.<sup>11</sup> Se a ulceração é secundária à biópsia prévia, a mesma não deve ser reportada e/ou considerada para fins de estadiamento.<sup>10,11</sup> Ao contrário dos melanomas invasores, a presença de ulceração não altera o estadiamento dos casos de melanoma *in situ*.<sup>10,11</sup> Além disso, sugere-se que a extensão da ulceração seja preditor mais acurado da sobrevida do que a simples presença da ulceração em casos de melanomas cutâneos invasores.<sup>23,24</sup>

Considerando as últimas edições da classificação de tumores cutâneos da Organização Mundial de Saúde, a definição do subtipo histológico foi redefinida considerando as vias de carcinogênese e os genes mais frequentemente mutados em cada subtipo histológico. Em linhas gerais, os quatro subtipos mais frequentes (extensivo superficial, lentigo maligno melanoma, acral e nodular) foram redivididos em: melanoma associado à exposição solar crônica/elevado dano solar cumulativo (que engloba os casos de lentigo maligno melanoma e alguns casos de melanomas nodulares), melanoma associado à exposição solar intermitente/baixo dano solar cumulativo (que engloba os casos de melanoma extensivo superficial e alguns casos de melanomas nodulares) e os melanomas acrais para os quais a relação com exposição solar ainda não está esclarecida. Alguns tipos

menos frequentes, tal como o grupo de Spitz melanoma, podem necessitar de confirmação molecular para o correto diagnóstico.<sup>6</sup>

Em relação à avaliação do infiltrado inflamatório linfocitário, ele pode ser classificado como ausente, presente não ativo (“non-brisk”) ou ativo (“brisk”). Para ser considerado ativo, não é necessária a presença de linfócitos entre as células tumorais, uma vez que as células inflamatórias podem estar apenas na periferia (borda) da lesão. Ainda que configure item opcional do laudo, o valor prognóstico de linfócitos permeando ou infiltrando as células do melanoma permanece em discussão.<sup>25,26</sup>

A fim de realizar o diagnóstico anatomopatológico das lesões melanocíticas em categorias diagnósticas baseadas em estratificação de risco, mais do que no diagnóstico histológico clássico, foi criado em 2014 o sistema que recebe o nome em língua inglesa de “The Melanocytic Pathology Assessment Tool and Hierarchy for Diagnosis (MPATH-Dx)”.<sup>27</sup> A versão 2.0 desse sistema foi publicada em 2023, a qual apresenta quatro classes diagnósticas: classe I para lesões com muito baixo risco de progressão para melanoma invasor (p. ex., nevos displásicos com atipias citológicas de baixo grau), classe II para lesões com baixo risco de progressão para melanoma invasor (p. ex., nevos displásicos com atipias citológicas de alto grau e melanoma *in situ*), classe III para lesões com baixo risco de metástase (p. ex., melanoma estadiário pT1a) e classe IV para lesões com moderado a elevado risco de metástase (p. ex., melanomas estadiário  $\geq$  pT1b).<sup>9</sup> Acredita-se que esse sistema de classificação aumentaria a concordância diagnóstica entre serviços, reduzindo discussões acadêmicas que não tem relevância para o acompanhamento do paciente, porém muitas vezes não são compreendidas pelo público leigo. Para citar um exemplo, seria a diferenciação entre melanoma *in situ* e nevo displásico com atipias citológicas de alto grau, uma vez que ambas as lesões seriam classificadas como classe II do MAPATH-Dx<sup>9</sup> e os pacientes deveriam ser submetidos a ampliação de margens cirúrgicas. A categorização segundo as classes desse sistema permanece algo opcional, ainda pouco utilizado na comunidade médica brasileira. Algumas barreiras para a utilização desse sistema seriam o estabelecimento de uma conduta que é tomada com visão mais integral do paciente e não somente com base nos achados histopatológicos, bem como indicação de condutas mais agressivas pelo sistema, tais como a ampliação de margens em nevos de Spitz e nevos azuis celulares por exemplo.<sup>9</sup>

## Imuno-histoquímica

É equivocado o pensamento de que todo caso de lesão melanocítica deva ser submetido ao estudo imuno-histoquímico. Portanto, a utilização dessa técnica está indicada para: I) confirmação da linhagem em casos de melanomas pouco diferenciados; II) avaliação do índice de proliferação celular (Ki-67); III) pesquisa de marcadores relacionados a alterações moleculares específicas (ALK, ROS, BAP1, BRAF, NTRK e p16).<sup>6</sup> Destaca-se, no entanto, que não existe, até o momento, um marcador único, validado, conhecido e com longa experiência para diferenciar lesões melanocíticas benignas e malignas. Além disso, os resultados dos

### LAUDO DE PATOLOGIA MODELO PARA MELANOMA

#### DADOS GERAIS

Nome do paciente: [Nome completo do paciente]

Nome da mãe: [Nome completo da mãe]

Data de nascimento:

Idade:

Documento de identificação: [RG, CPF ou outro número de identificação]

História clínica: [Resumo da história clínica relevante]

Localização da biópsia: [Local exato de onde a amostra foi retirada]

Descrição dermatológica e da lesão:

Hipóteses diagnósticas e informações pertinentes: [Hipóteses levantada e informações relevantes]

#### MACROSCOPIA

Descrição macroscópica: [Descrição detalhada da peça cirúrgica a olho nu]

Quantidade de amostras: [Número de peças/frascos recebidos]

Localização da biópsia: [Local exato de onde a amostra foi retirada]

Dimensões: [Dimensões precisas das peças e das lesões identificadas, inclusive com a distância em relação às margens]

#### MICROSCOPIA/ DIAGNÓSTICO:\*

- MELANOMA CUTÂNEO (indicar se "in situ" ou invasor)

Tipo histológico:

Fase de crescimento:

Breslow: (redigida com apenas uma casa decimal – aproximar para mais quanto maior ou igual a 0,5 e para menos quando menor que 0,5)

Nível de Clark:

Ulceração:

Índice mitótico: (medir o número de mitoses por 1 mm<sup>2</sup>. Identificar a área com maior número de mitoses ("hot spot") e, utilizando o aumento de 400X, realizar a contagem nos campos adjacentes até completar uma área de 1 mm<sup>2</sup>).

Invasão angiolinfática:

Invasão perineural:

Infiltrado inflamatório peritumoral:

Infiltrado inflamatório intratumoral:

Regressão:

Satelitose:

Nevo associado:

Outros achados:

Margens cirúrgicas circunferenciais:

Margem cirúrgica profunda:

Estadiamento anatomopatológico (AJCC; 2018):

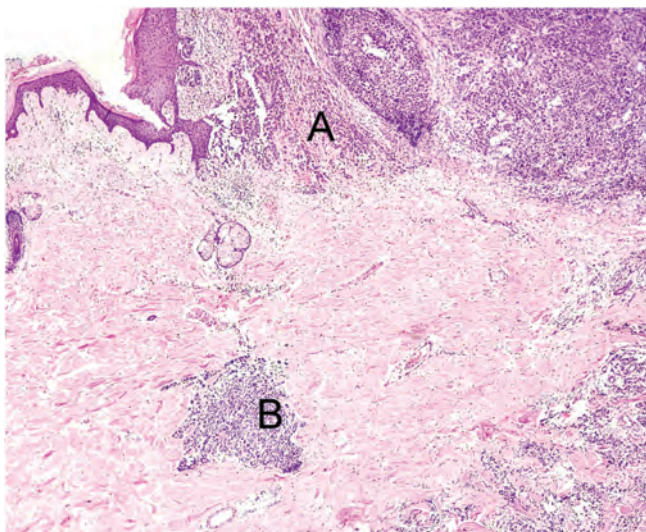
#### NOTAS:

Recomendações para exames complementares (imuno-histoquímicos ou moleculares), se necessário para esclarecimento diagnóstico.

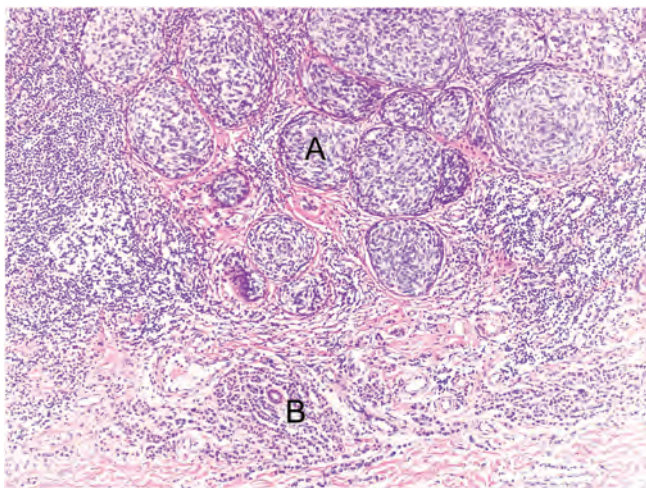
\*Descrição microscópica estruturada para casos de melanoma.

**Figura 6** Exemplo de laudo estruturado. Destaca-se que alguns casos não necessitam de notas e os serviços têm autonomia para adequar a estrutura invertendo a ordem ou fundindo, por exemplo, a microscopia com o diagnóstico.





**Figura 7** No corte histológico (Hematoxilina & eosina, 40×) observa-se o melanoma primário em crescimento vertical (A) e microssatélite (B) na derme. O microssatélite é caracterizado por proliferação descontínua tumoral, adjacente ao tumor principal, permeada por tecido normal, sem achados de infiltrado inflamatório ou fibrose que possam sugerir regressão tumoral.



**Figura 8** No corte histológico (Hematoxilina & eosina, 40×) observa-se o melanoma (A) associado a nevo melanocítico intradérmico (B). O melanoma é caracterizado por ninhos de células melanocíticas atípicas sem sinais de maturação, exibindo moderado pleomorfismo nuclear (A). Abaixo (B) vemos células melanocíticas pequenas, dispersas pela derme, exibindo citoplasma escasso e sem atipias citológicas.

marcadores imuno-histoquímicos devem ser sempre interpretados em conjunto com achados histopatológicos.

Para lesões muito pigmentadas, podem ser utilizadas técnicas especiais: utilização do cromógeno magenta na reação imuno-histoquímica (método preferencial), contracoloração com Giemsa e despigmentação com peróxido de hidrogênio são algumas das opções.<sup>28,29</sup> Destaca-se que a despigmentação com peróxido de hidrogênio deve ser realizada de maneira muito cuidadosa porque existe grande risco de danificação do material inviabilizando a reação.

Para casos de difícil interpretação, alguns marcadores melanocíticos são muito sensíveis (p. ex., MITF, SOX10 e S100) e específicos (p. ex., MART1), utilizados para detectar densidade celular e padrão de crescimento neoplásico quando isso não é possível na coloração de Hematoxilina & eosina (em virtude de coexistência de inflamação, artefato etc.). Em melanomas desmoplásicos, o anticorpo mais sensível é o que detecta a proteína S-100.<sup>6</sup> O HMB-45 (Human Melanoma Black-45) é um marcador com valor para diagnóstico diferencial entre nevo e melanoma, uma vez que nas lesões benignas há maturação celular identificada por alteração no gradiente de cor, mais forte nas porções superiores e negativo na parte profunda. O HMB45 também é útil na diferenciação entre nevo e metástases subcorticais na avaliação do linfonodo sentinela.<sup>30</sup> Análise cuidadosa também deve ser feita para a proteína p16, codificada pelo gene supressor tumoral CDKN2a, que atua retardando a divisão celular através da inibição da progressão do ciclo celular. A perda da expressão nuclear da p16 avaliada na imuno-histoquímica está associada a uma proliferação de células tumorais significativamente aumentada, o que pode indicar um tumor mais agressivo.<sup>30</sup>

O anticorpo Ki-67 marca qualquer célula que não esteja em repouso (fase G0 do ciclo celular), ou seja, ele é positivo em todas as células nas fases G1, S, G2 e em mitose. Assim, ele não é marcador específico para melanócitos. Em casos com denso infiltrado inflamatório, a marcação dupla MART-1 usando o cromógeno magenta (marcação citoplasmática) e diaminobenzidina para o Ki-67 (marcação nuclear) é ferramenta útil se houver dúvida interpretativa. Destaca-se, também, que os nevos em pacientes adultos geralmente não apresentam mitoses e exibem baixa proliferação celular, caracterizada por raras células positivas para Ki-67 e sem células positivas na porção profunda da lesão. Até o momento, não há um número de corte da porcentagem de células positivas para Ki-67 que diferencie as lesões melanocíticas benignas das malignas considerando esse marcador de maeiran isolada.<sup>20,31</sup>

O anticorpo PRAME (PReferencialmente expresso Antígeno no MELanoma) é marcador recente e mais eficiente para distinguir nevos de melanomas, com marcação preferencial no melanoma em relação às lesões benignas, porém é um marcador cuja positividade não se sobrepõe aos achados morfológicos, uma vez que, em caso duvidosos, de difícil interpretação diagnóstica, não há um padrão definido (intensidade e extensão de marcação).<sup>32</sup> Além disso, há mais de um clone desse anticorpo no mercado, dificultando as conclusões em relação à experiência dos diferentes serviços e artigos publicados.

**Recomendação 5:** O estudo imuno-histoquímico não é essencial para o diagnóstico microscópico de melanoma, estando reservado para casos selecionados, sinalizados pelo patologista no laudo, frequentemente por meio de comentários e notas.

## Exame peroperatório

O exame de congelação é um dos tipos de exame peroperatório, e consiste na análise microscópica de um espécime ainda durante o ato operatório do paciente. É ferramenta indicada e fundamental no manejo de diferentes cenários clínicos,

proporcionando informações valiosas ao cirurgião, tais como o diagnóstico de malignidade ou presença de neoplasia em uma margem, permitindo tomada de conduta terapêutica durante o ato cirúrgico.<sup>33</sup> De maneira breve, consiste em submeter representação de um fragmento de tecido à congelamento permitindo que seja cortado de maneira muito fina, com posterior coloração. Nesse exame é realizada uma visualização microscópica limitada, possibilitando um diagnóstico preliminar (não definitivo) ainda durante o ato cirúrgico. Contudo, no cenário de lesões melanocíticas, congelar um tumor suspeito para melanoma não é adequado e pode colocar o diagnóstico preciso do paciente em risco.<sup>11</sup>

A seguir estão listados alguns motivos: I) o ato de congelar o material gera artefatos no tecido que prejudicam a morfologia. Lesões melanocíticas de difícil interpretação muitas vezes necessitam de cortes seriados para avaliação acurada, não sendo possível correta interpretação microscópica por meio da visualização menos nítida proporcionada pelo material congelado; II) não é possível avaliar com precisão atipia citológica em corte de congelação<sup>34</sup>; III) melanomas com frequência apresentam limites pouco nítidos e podem apresentar lesões “em salto” (*skip lesions*),<sup>35</sup> inviabilizando a avaliação das margens nesses casos; IV) mesmo no corte histológico após fixação adequada pode ser difícil diferenciar microscopicamente proliferação melanocítica secundária ao dano solar de um lentigo maligno, não sendo possível realizar essa diferenciação com propriedade na avaliação histológica do corte da congelação<sup>35</sup>; V) além disso, o processo de congelação pode resultar em desgaste do material e até mesmo prejudicar avaliação imuno-histoquímica posterior.

Considerando que o exame peroperatório está contraindicado, qualquer tipo de exame de congelação, incluindo cirurgia micrográfica de Mohs, para definir margens ou diagnosticar uma lesão melanocítica primária da pele deve ser evitado. O padrão-ouro para avaliação das margens cirúrgicas é o exame microscópico de lâminas coradas com Hematoxilina & eosina, após correta fixação e processamento histológico. A realização de um estudo imuno-histoquímico peroperatório não configura técnica validada e não está recomendada. Congelar tumor suspeito para melanoma não é adequado e pode colocar o diagnóstico do paciente em risco.<sup>8</sup>

**Recomendação 6:** O exame peroperatório está contraindicado quer para diagnóstico, quer para avaliação de margens de lesões melanocíticas.

## Linfonodo sentinela

O tratamento do melanoma é um campo em rápida evolução, e o papel do linfonodo sentinela tem sido debatido em determinados cenários clínicos, mas continua sendo ferramenta importante para o estadiamento e prognóstico da doença. Portanto, o manuseio adequado, a macroscopia e a avaliação microscópica do linfonodo sentinela são obrigatórios para orientar o atendimento adequado ao paciente com melanoma. Está também contraindicado o exame de congelação do linfonodo sentinela porque a manipulação necessária para a realização do exame peroperatório pode reduzir a sensibilidade do procedimento.<sup>11,36</sup>

Para exame de melanoma, recomenda-se manuseio cuidadoso do linfonodo sentinela a fim de evitar danos à cápsula

do linfonodo. O linfonodo deverá ser medido, seccionado e submetido em sua totalidade para processamento histológico e posterior avaliação microscópica por um patologista.

Vários parâmetros foram relatados para avaliação microscópica da carga tumoral no linfonodo sentinela de paciente com melanoma, incluindo localização microanômica, maior eixo do depósito, profundidade do tumor, área de superfície e proporção de área de superfície, volume, tamanho, contagem de células.<sup>37</sup> O laudo mínimo deve incluir as duas dimensões do depósito e a presença de extensão extranodal.

Caso seja encaminhado mais de um linfonodo, ambos os linfonodos devem ser submetidos à análise e sua identificação e descrição devem ser mantidas separadamente.

**Recomendação 7:** O exame peroperatório está contraindicado para avaliação do linfonodo sentinela em casos de melanoma cutâneo.

## Avaliação molecular

Os testes moleculares aplicados na rotina atual do paciente com melanoma podem ser divididos em germinativos e somáticos.

As principais alterações moleculares germinativas relacionadas ao risco de desenvolver melanoma são alterações nos genes *CDKN2a*, *CDK4*, *MC1R*, *BAP1*, *TERT*, *MITF*, *PTEN* e, em geral, o paciente suspeito é aquele com história pessoal e/ou familiar de melanoma, múltiplos melanoma e cânceres na família, como de pâncreas, rim, mama, uveal, mesotelioma e astrocitoma. O recomendado é a investigação ser conduzida por consulta com onco/geneticista para correto aconselhamento e decisão adicional sobre testagem do indivíduo/família.

As alterações somáticas, ou seja, presentes nas células neoplásicas somente, podem ser divididas em dois grandes grupos: aquelas para fins de decisão terapêutica (preditivo) e alterações que podem ser úteis para fins de diagnóstico.

Testagem de mutações envolvendo o códon 600 do gene *BRAF* é necessária para estabelecer decisão terapêutica nos pacientes com melanoma estágio 3 e 4. Seu papel no estágio II de alto risco tem sido crescente. É possível testar a presença dessa mutação a partir de diferentes técnicas, desde estudo imuno-histoquímico utilizando o clone de anticorpo VE1, técnicas como PCR e sequenciamento de nova geração (NGS). A amostra a ser testada é amostra proveniente do processamento histológico, emblocada em parafina e que seja representativa de tumor, podendo ser da lesão primária ou metástase. É necessário que a amostra seja avaliada por um patologista quanto à representação de quantidade suficiente de células tumorais para testagem. O sucesso do teste molecular depende diretamente da qualidade do material genético da lesão que está no bloco de parafina, o qual depende, entre outros fatores, de como a amostra foi fixada e acondicionada.

Existem muitos exames descritos na literatura com potencial utilidade diagnóstica de lesões melanocíticas, na definição entre uma lesão benigna ou maligna. Entre os exames existem testes de expressão gênica, testes que avaliam perdas e ganhos em regiões genômicas, como os testes de hibridização *in-situ* fluorescente (FISH) e



hibridização genômica comparativa (CGH). Nenhum desses testes isoladamente, até o momento, tem indicação de utilização isoladamente com a finalidade de definição entre benignidade e malignidade. Análise morfológica minuciosa amparada por sólida correlação clínico-patológica continua sendo, até o momento, a ferramenta principal no diagnóstico das lesões melanocíticas. O teste de NGS, ao identificar alterações moleculares características de alguma das nove vias moleculares distintas das lesões melanocíticas, pode auxiliar na definição diagnóstica dessas lesões.

**Recomendação 8:** Testagem molecular para pesquisa de mutação no gene *BRAF* é recomendada no cenário do paciente com melanoma estágio II de alto risco, III e IV, utilizando amostra com adequada representação neoplásica e técnica molecular devidamente validada pelo laboratório.

## Conclusões

Para o diagnóstico acurado de melanoma, é indispensável estreita correlação anátomo-clínica. A biópsia excisional com margens próximas (1–3 mm) é a abordagem preferencial cujo produto deve ser imediatamente submerso em formalina tamponada, não devendo o tempo de fixação exceder 72 horas. O diagnóstico permanece sendo realizado por meio da inclusão completa das lesões e avaliação utilizando a coloração de Hematoxilina & eosina. Estudos complementares (imuno-histoquímicos e moleculares) são aplicados apenas em pequena porcentagem dos casos. O exame peroperatório está expressamente contraindicado para o diagnóstico ou avaliação de margem de lesões melanocíticas suspeitas, bem como para avaliação do linfonodo sentinela em caso de melanomas cutâneos.

## Suporte financeiro

A empresa Novartis financiou um encontro presencial dos patologistas especialistas, sem qualquer tipo de interferência no conteúdo do presente trabalho.

## Contribuição dos autores

José Cândido Caldeira Xavier Junior: 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 da versão final do manuscrito.

Karina Munhoz de Paula Alves Coelho: Concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; redação do artigo e revisão crítica do conteúdo intelectual importante; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Mariana Petaccia de Macedo: Concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados; redação do artigo, obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Rute Facchini Lellis: Concepção e o desenho do estudo; redação do artigo e revisão crítica do conteúdo intelectual importante; design gráfico; aprovação da versão final do manuscrito.

Nathanael de Freitas Pinheiro Junior: Concepção e o desenho do estudo; revisão crítica do conteúdo intelectual importante; aprovação da versão final do manuscrito.

Robledo Fonseca Rocha: Concepção e o desenho do estudo; revisão crítica do conteúdo intelectual importante; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

## Conflito de interesses

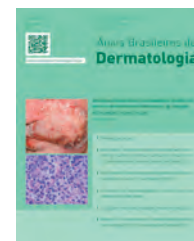
Nenhum.

## Referências

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229–63.
2. Brown RVS, Hillesheim D, Tomasi YT, Nunes DH. Mortality from malignant skin melanoma in elderly Brazilians: 2001 to 2016. *An Bras Dermatol.* 2021;96:34–9.
3. Ferreira CAZ, Marques LSK, Miot HA, Schmitt JV. Epidemiological transition of primary cutaneous melanoma in a public hospital in Brazil (1999-2019). *An Bras Dermatol.* 2023;98:89–92.
4. Nasser N, Silva JLD, Corrêa G. Epidemiology of cutaneous melanoma in Blumenau, Santa Catarina state, Brazil from 1980 to 2019. *An Bras Dermatol.* 2023;98:611–9.
5. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:208–50.
6. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Skin tumours [Internet; beta version ahead of print]. 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>.
7. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta n 19, de 25 de outubro de 2022. Aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do melanoma cutâneo. Brasília: MS; 2022.
8. Scolyer RA, Rawson RV, Gershenwald JE, Ferguson PM, Prieto VG. Melanoma pathology reporting and staging. *Mod Pathol.* 2020;33:15–24.
9. Barnhill RL, Elder DE, Piepkorn MW, Knezevich SR, Reisch LM, Eguchi MM, et al. Revision of the melanocytic pathology assessment tool and hierarchy for diagnosis classification schema for melanocytic lesions: a consensus statement. *JAMA Netw Open.* 2023;6:e2250613.
10. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
11. College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Excision Specimens from Patients with Invasive Melanoma of the Skin Version: 1.1.0.0. 2024.
12. Grupo Brasileiro de Melanoma. Recomendações para o tratamento do melanoma cutâneo. 2 ed. Maio de 2023. Disponível em: [https://gbm.org.br/wp-content/uploads/2023/05/Cartilha.Recomendacoes.GBM\\_mai23.pdf](https://gbm.org.br/wp-content/uploads/2023/05/Cartilha.Recomendacoes.GBM_mai23.pdf).
13. Adalsteinsson JA, Stoj VJ, Algizlan H, Swede H, Torbeck RL, Ratner D. Limitations in the literature regarding Mohs surgery and staged excision for melanoma: a critical review of quality and data reporting. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88:404–13.
14. O'Conner KM, Chein AJ. Management of melanocytic lesions in the primary care setting. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:208–14.




15. Maldonado D, Rapini RP. Dermatopathology Histology Artifacts. [Updated 2024 Jan 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599504/>.
16. Sociedade Brasileira de Patologia (SBP). Programa de Acreditação e Controle da Qualidade da Sociedade Brasileira de Patologia – PACQ-SBP. Rol de Requisitos para Acreditação – RRA/coordenação Larissa Cardoso Marinho. São Paulo: SBP; 2023.
17. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022;170:256–84.
18. Slater D, Cook M. The Royal College of Pathologists. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting of primary cutaneous malignant melanoma and regional lymph nodes. February 2019. Disponível em: <https://www.rcpath.org/static/fb177728-072d-4b8a-97ae94319eaac5fd/Dataset-for-the-histological-reporting-of-primary-cutaneous-malignant-melanoma-and-regional-lymph-nodes.pdf>.
19. Chan MP, Chan MM, Tahan SR. Melanocytic nevi in pregnancy: histologic features and Ki-67 proliferation index. *J Cutan Pathol*. 2010;37:843–51.
20. Massi G, LeBoit PE. Histological Diagnosis of Nevi and Melanoma. 2<sup>nd</sup> ed. Springer; 2014.
21. Ferrara G, Argenyi Z, Argenziano G, Cerio R, Cerroni L, Di Blasi A, et al. The influence of clinical information in the histopathologic diagnosis of melanocytic skin neoplasms. *PLoS One*. 2009;4:e5375.
22. Asato MA, Moares Neto FA, Moraes MPT, Ocanha-Xavier JP, Takita LC, Marques MEA, et al. Proposal for the applicability of modified Breslow (measured from the basal membrane) as a predictor of survival and sentinel lymph node outcome in patients with cutaneous melanoma. *An Bras Dermatol*. 2024;99:398–406.
23. In 't Hout FE, Haydu LE, Murali R, Bonenkamp JJ, Thompson JF, Scolyer RA. Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 2012;255:1165–70.
24. Namikawa K, Aung PP, Gershenwald JE, Milton DR, Prieto VG. Clinical impact of ulceration width, lymphovascular invasion, microscopic satellitosis, perineural invasion, and mitotic rate in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: a retrospective observational study at a comprehensive cancer center. *Cancer Med*. 2018;7:583.
25. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC. Prognosticators of melanoma, the melanoma report, and the sentinel lymph node. *Mod Pathol*. 2006;19:S71–87.
26. Bevilacqua M, Rey MCW, Cappellini GCA, Riccardi F, Fortes C, Roehe AV, et al. Tumoral inflammatory infiltrate does not predict metastases in thin primary cutaneous melanomas. *An Bras Dermatol*. 2023;98:793–8.
27. Piepkorn MW, Barnhill RL, Elder DE, Knezevich SR, Carney PA, Reisch LM, et al. The MPATH-Dx reporting schema for melanocytic proliferations and melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:131–41.
28. Petersen KH, Lohse J, Ramsgaard L. Automated sequential chromogenic IHC double staining with two HRP substrates. *PLoS One*. 2018;13:e0207867.
29. Salvio AG, Ribeiro DA, Marques ME. Identification of neoplastic cells in the lymphocytic infiltrate associated with thin melanomas. *Histopathology*. 2007;50:942–4.
30. Uguen A, Talagas M, Costa S, Duigou S, Bouvier S, De Braekeleer M, et al. A p16-Ki-67-HMB45 immunohistochemistry scoring system as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. *Diagn Pathol*. 2015;10:195.
31. Ferringer T. Immunohistochemistry in dermatopathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:83–105.
32. Turner N, Ko CJ, McNiff JM, Galan A. Pitfalls of PRAME immunohistochemistry in a large series of melanocytic and nonmelanocytic lesions with literature review. *Am J Dermatopathol*. 2024;46:21–30.
33. Taxy JB. Frozen section and the surgical pathologist: a point of view. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:1135–8.
34. Smith-Zagone MJ, Schwartz MR. Frozen section of skin specimens. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129:1536–43.
35. Requena C, Manrique E, Nagore E. Update on lentigo maligna: diagnostic signs and treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2023;114:413–24.
36. Scolyer RA, Thompson JF, McCarthy SW, Gershenwald JE, Ross MI, Cochran AJ. Intraoperative frozen-section evaluation can reduce accuracy of pathologic assessment of sentinel nodes in melanoma patients. *J Am Coll Surg*. 2005;201:821–3.
37. Cheng TW, Hartsough E, Giubellino A. Sentinel lymph node assessment in melanoma: current state and future directions. *Histopathology*. 2023;83:669–84.



## ARTIGO ORIGINAL

# Análise do perfil clínico e epidemiológico da hanseníase no Brasil e grandes regiões<sup>☆,☆☆</sup>



Alícia de Siqueira Sczmanski , Lucas Pazin \*, Thiago Mamoru Sakae   
e Josete Mazon 

Centro de Ciências, Tecnologias e Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Araranguá, SC, Brasil

Recebido em 27 de junho de 2024; aceito em 24 de setembro de 2024

### PALAVRAS-CHAVE

Doenças negligenciadas;  
Doenças negligenciadas/  
epidemiologia;  
Hanseníase;  
Hanseníase/  
epidemiologia

### Resumo

**Fundamentos:** A hanseníase é doença infecciosa endêmica no Brasil, relacionada a precárias condições de vida. Apesar de curável, é doença negligenciada, conferindo sério problema de saúde pública. A literatura carece de análises amplas e recentes da patologia.

**Objetivos:** O estudo visa descrever e analisar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com hanseníase nas grandes regiões brasileiras e comparar com os indicadores sociodemográficos regionais.

**Métodos:** Estudo observacional ecológico, descritivo e analítico, realizado por meio da coleta de dados secundários no Sistema de Informação de Agravos e Notificação no período de 2014 a 2019, Censo de 2010 e estimativas populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

**Resultados:** Foram notificados 215.155 novos casos e observou-se manutenção da taxa de detecção anual em quatro regiões brasileiras, com apenas o Sul apresentando decréscimo significativo. A maior taxa se deu no Centro-Oeste, e a menor no Sul. O perfil predominante foi sexo masculino, entre 60 e 79 anos, alfabetizados e etnia pretos e pardos. Houve predomínio da forma dimorfa, multibacilar, mais de cinco lesões cutâneas e grau de incapacidade zero no diagnóstico. A baciloscopia não foi realizada em 42,8% dos casos e a cura foi o desfecho em 77%.

**Limitações do estudo:** A utilização de dados secundários e o intervalo de tempo estudado, restringido pela plataforma fonte dos dados e pela pandemia da COVID-19.

**Conclusões:** Mostra-se um problema de saúde pública perpetuado, principalmente nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, associado a indicadores socioeconômicos e apresenta perfil clínico-epidemiológico que favorece a transmissão do bacilo.

© 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.2025.501127>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Sczmanski AS, Pazin L, Sakae TM, Mazon J. Analysis of the clinical and epidemiological profile of leprosy in Brazil and major regions from 2014 to 2019. An Bras Dermatol. 2025;100:501127.

<sup>☆☆</sup> Trabalho realizado na Universidade Federal de Santa Catarina, Araranguá, SC, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [lucaspazin10@gmail.com](mailto:lucaspazin10@gmail.com) (L. Pazin).

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/>).

## Introdução

A hanseníase se caracteriza como uma doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), conhecido como bacilo de Hansen, e *Mycobacterium lepromatosis* (*M. lepromatosis*). Uma das doenças mais antigas da humanidade, com relatos há mais de 3.000 anos, cuja descrição do agente etiológico ocorreu pela primeira vez em 1873 pelo médico norueguês Gerhard Armauer Hansen.<sup>1</sup>

O parasita é bacilo intracelular obrigatório, álcool-ácido resistente que se multiplica lentamente e não se prolifera *in vitro*, o que dificulta a obtenção de conhecimento científico acerca dele.<sup>2</sup> O bacilo, apesar de apresentar baixa patogenicidade, apresenta alta infectividade,<sup>3</sup> afinidade por células cutâneas e nervos periféricos, com tempo de multiplicação lento, durando de 11 a 16 dias.<sup>3</sup> Estima-se que o período de incubação da doença dure em média cinco anos.<sup>2</sup> A infecção tem como principal fonte os indivíduos doentes não tratados e com alta carga bacilar, que excretam o bacilo através das vias aéreas superiores, que também funcionam como porta de entrada no indivíduo suscetível. A transmissão se dá pelo contato direto entre indivíduos e é facilitada pelo convívio de suscetíveis com doentes não tratados. A via hematogênica é o mecanismo de disseminação para a pele, nervos, mucosas e outros tecidos.<sup>2</sup> A suscetibilidade à bactéria apresenta forte influência genética, de modo que familiares de indivíduos com hanseníase têm maior chance de adoecer.

A hanseníase manifesta-se por meio de sinais e sintomas dermatoneurológicos marcantes, como lesões de pele e nervos periféricos. Existem quatro formas clínicas descritas: indeterminada, tuberculoide, virchowiana e dimorfa, esta subdivida em dimorfa-tuberculoide, dimorfa-dimorfa e dimorfa-virchowiana. Há ainda a forma hanseníase neural primária ou pura, que não expressa lesões cutâneas e, apesar de não constar como forma clínica própria na ficha de notificação da patologia, representa até 10% do total de casos.<sup>3</sup> A doença é grave, podendo o infectado evoluir com diversos graus de incapacidades físicas e deformidades, muitas vezes irreversíveis, que acarretam em diversos problemas nas esferas sociais, profissionais e psicológicas.<sup>3</sup> Todavia, visto que a doença tem peculiaridades bem definidas, o diagnóstico é simples na maioria dos casos: dá-se pela anamnese e exame físico com auxílio ou não do exame de baciloscopia<sup>2</sup> e o diagnóstico correto e precoce propicia a cura e a interrupção da cadeia transmissora da doença. O tratamento é eficaz e disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde.<sup>2</sup>

A hanseníase é doença quase exclusiva do mundo em desenvolvimento, associada a más condições socioeconômicas, pobreza, falta de acesso a condições adequadas de moradia, alimentação, saúde e educação.<sup>2</sup> Enquadrada como doença negligenciada que atinge áreas da Ásia, África e América Latina,<sup>4</sup> três países concentram cerca de 80% dos casos: Índia (56,6%), Brasil (13,8%) e Indonésia (8,6%). A doença é endêmica no Brasil, um problema de saúde pública que precisa ser superado. O país é responsável por mais de 90% dos novos casos de infecção em toda a região das Américas. Integrante da Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública (Portaria de Consolidação MS/GM nº 4, de 28 de setembro de 2017), entre 2014 e 2019 foram diagnosticados 215.155 casos novos.<sup>5,6</sup>

Tendo em vista a posição brasileira no tocante à prevalência no panorama mundial, é notório que estudos com dados atuais precisam ser realizados, buscando traçar o perfil clínico-epidemiológico da hanseníase nos dias de hoje. Como a incidência da doença apresenta associação positiva com fatores socioeconômicos,<sup>7</sup> é fundamental relacionar a epidemiologia com os indicadores sociais de cada região pelo fato de nosso país ter dimensões continentais, dividido em áreas com distintas condições climáticas e sociais.

Dessa maneira, a presente pesquisa buscou comparar o perfil clínico-epidemiológico da hanseníase nas diferentes regiões do Brasil, segundo sexo, faixa etária, cor ou raça e analfabetismo; analisar a distribuição da hanseníase nas cinco regiões brasileiras; e correlacionar a taxa de detecção anual da hanseníase com indicadores socioeconômicos das regiões.

## Métodos

### Delineamento e área de estudo

Trata-se de estudo observacional do tipo ecológico, descritivo e analítico, por meio de coleta de dados secundários. A população da pesquisa foi formada pelos novos casos de hanseníase diagnosticados e cadastrados na plataforma do SINAN e ferramenta TABNET durante o período de 2014 a 2019. Tal intervalo foi delimitado tendo em vista a atualização do SINAN e TABNET em 2014, que visou melhorar a qualidade dos dados, de modo que os dados anteriores estejam sujeitos a imprecisão, e em virtude das distorções causadas pela pandemia de COVID-19 nos números de casos novos em 2020 e 2021.

### Fonte de dados e variáveis

Neste estudo, utilizaram-se os dados dos pacientes residentes no Brasil cujo novo diagnóstico fora cadastrado no SINAN e TABNET no período de 2014-2019 para a análise temporal. Foram excluídos todos os casos que não continham as variáveis de interesse para a pesquisa.

A coleta de dados foi realizada por meios virtuais, pelo site do SINAN na página de "Indicadores e Dados Básicos de Hanseníase nos Municípios Brasileiros" - <http://indicadoreshanseniaze.ais.gov.br>, onde se encontram dados do SINAN, Ministério da Saúde (MS) e Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e no site do DATASUS, pela página do TABNET "Casos de Hanseníase - Desde 2001 (SINAN)" - <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/hanswbr.def>. Em seguida, foram selecionadas as cinco regiões brasileiras e as variáveis de interesse: sexo do indivíduo, faixa etária, cor ou raça, analfabetismo, forma clínica, classificação operacional, baciloscopia, lesões cutâneas, tipo de saída, grau de incapacidade e ano do diagnóstico.

Já os dados populacionais e socioeconômicos de cada região foram obtidos a partir do último censo nacional completo disponível, que atualmente é o de 2010, apresentado no site Censo 2010 do IBGE (<https://censo2010.ibge.gov.br>), e também a partir da mais recente Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio (PNAD), encontrada também no site do IBGE (<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/>

sociais/populacao/9127-pesquisa-nacional-por-amostra-de-domicilios.html?&t=resultados).

Os dados foram transformados em taxa de detecção anual de novos casos para os casos totais e taxa de detecção média entre 2014 e 2019 para as variáveis analisadas, todas calculadas por 100 mil habitantes, para o Brasil e Grandes Regiões.

$$\text{Taxa de detecção anual} = (\text{Número de Casos Novos} / \text{População Total Residente}) \times 100.000 \quad (1)$$

Ressalta-se a impossibilidade do cálculo da taxa de detecção média de novos casos segundo cor ou raça na classificação "ignorado/branco" pela inexistência de dados dessa população no Censo.

## Análise estatística

Os dados foram organizados por meio do programa Google Sheets e obteve-se a distribuição das variáveis em valores absolutos e proporções (%). A frequência dos casos foi transformada em taxa de detecção anual e média, de acordo com as variáveis de interesse da pesquisa, para a comparação da incidência entre cada macrorregião e o Brasil. O risco relativo (RR) foi calculado para as variáveis sexo, raça e analfabetismo segundo as taxas de detecção.

Realizou-se a análise estatística pelo programa IBM Statistical Package for the Social Sciences versão 23.0 (SPSS 23.0®). As tendências temporais foram analisadas por meio da variação média anual de cada categoria, taxa de incremento anual, regressão linear (coeficiente beta) e coeficiente de correlação de Spearman. A investigação da existência de associação entre as variáveis foi realizada por meio de regressão linear e correlação de Spearman. Análise bivariada com cálculo de  $R^2$  (coeficiente de correlação) foi utilizada para os resultados da série temporal. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes.

$$\text{Taxa de incremento anual} = (\text{Valor do Ano Atual} - \text{Valor do Ano Anterior}) / (\text{Valor do Ano Anterior}) \times 100 \quad (2)$$

## Resultados

O Brasil é o quinto país mais populoso do mundo, com população estimada em 204.860.101 habitantes (hab) segundo levantamento realizado em 2015 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e Índice de Desenvolvimento Humano Médio (IDHM) de 0,724 segundo último dado do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, calculado em 2010. O país é dividido em cinco grandes regiões. A Região Norte tem população estimada em 17.523.777, e IDHM de 0,667. A Região Nordeste tem população estimada em 56.640.710 e o menor IDHM do país — 0,663. A Região Sul tem população estimada em 29.290.154 e IDHM de 0,754. A Região Sudeste, mais populosa e mais desenvolvida, apresenta população estimada em 85.916.158 e IDHM de 0,766. A Região Centro-Oeste tem a menor população entre as regiões, estimada em 15.489.302, e IDHM de 0,757.

No período de 2014 a 2019, foi notificado um total de 215.155 casos novos de hanseníase no Brasil (tabela 1), assim distribuídos: 41.666 no Norte, 91.623 no Nordeste, 44.988 no Centro-Oeste, 29.855 no Sudeste e 6.976 no Sul. A maior taxa de detecção anual de novos casos nacional se deu em 2018 com 17,94/100.000 hab, e a menor em 2016, de 15,78/100.000 hab.

Na tabela 1 é possível identificar a taxa de detecção anual de novos casos notificados de hanseníase por ano durante o período estudado. Observou-se um pequeno declive na taxa de detecção na população brasileira de 18,76/100.000 hab em 2014 a 17,85/100.000 hab em 2019, com Incremento Anual (IA) negativo (−0,7%), sem significância estatística. Foram verificadas claras diferenças na distribuição das taxas de detecção anual entre as regiões do país, com taxas hiperepidêmicas no Centro-Oeste, taxas muito altas no Norte e Nordeste e médias taxas no Sudeste e Sul. A taxa mais alta apresentada no período foi 54,05 em 2019 no Centro-Oeste; em contrapartida, a menor foi 3,63 em 2018 no Sul. O Centro-Oeste foi a única região a apresentar IA positivo (2,1%), o que evidencia aumento médio. Na sequência, Norte (IA −0,4%), Nordeste (IA −1,4%), Sudeste (IA −2,3%) e, por fim, a Sul (IA −3,2%) constando a menor taxa encontrada e decréscimo significativo na taxa de detecção ( $p = 0,032$ ). As demais regiões apresentaram tendência de estabilidade do indicador ( $p > 0,05$ ).

Na análise de correlação de Spearman entre as variáveis "ano" e "casos novos no Brasil", a qual foi utilizada para o cálculo da taxa de detecção anual, observou-se correlação negativa (−0,086) sem significância estatística ( $p > 0,05$ ). A análise bivariada com cálculo de  $R^2$  (coeficiente de correlação = 0,014) para as mesmas duas variáveis também não apresentou significância estatística. Assim, as correlações demonstram que as taxas permaneceram estáveis ao longo do período.

Com relação às características epidemiológicas (tabela 2), observou-se que a maioria notificada fora do sexo masculino (56,59%), apresentando risco relativo quase 40% maior do que o sexo feminino (RR = 1,39; Intervalo de Confiança [95% IC: 10,29-10,48];  $p < 0,00001$ ). A faixa etária mais acometida foi a de 40-59 anos com 62.876 casos totais; já a maior detecção encontrada foi entre 60 e 79 anos, com taxa de 28,14/100.000 hab. A etnia majoritária é preta e parda (71,98%), consecutiva da branca (23,24%) e uma minoria amarela (1,16%). No que concerne o âmbito do aprendizado, a taxa de detecção no Brasil foi maior nos indivíduos analfabetos, abrangendo 8,99% da população infectada, com taxa de 28,62/100.000 hab, compreendendo risco quase 40% maior que os alfabetizados (RR = 1,38; 95% IC: 1,29-1,45;  $p < 0,0001$ ).

No que diz respeito às características clínicas e evolução da doença (tabela 3), observa-se que a manifestação da forma dimorfa (48,48%) é a mais comum, sucedida da virchowiana (17,59%) e o restante dos casos divididos entre as formas indeterminada e tuberculoide. A classificação operacional multibacilar é a mais prevalente (75,75%) e incidente — 79,55 por 100 mil hab. No que tange a baciloscopia, em 42,80% dos casos não foi realizada ou foi ignorada, 31,48% resultaram negativa e 25,72% positiva. Sobre as lesões dermatológicas, 36,63% dos pacientes exibiram mais de cinco lesões cutâneas acometidas pela micobactéria, com taxa de



**Tabela 1** Taxa de detecção anual de novos casos de hanseníase por 100 mil habitantes. Brasil e Regiões, 2014-2019

Ano/região	Brasil	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-Oeste
2014	18,76	41,76	29,07	6,39	4,48	50,73
2015	17,59	37,98	27,66	5,99	4,45	46,99
2016	15,78	36,72	24,32	5,59	3,8	40,03
2017	17,04	38,57	27,15	5,56	3,7	44,69
2018	17,94	42,2	26,83	5,54	3,63	53,95
2019	17,85	40,51	26,7	5,68	3,76	54,05
Média	17,49	39,62	26,95	5,79	3,97	48,41
IA	-0,007	-0,004	-0,014	-0,023	-0,032	0,021
$\beta$	-0,119	0,201	-0,397	-0,782	-0,849	0,406
p-valor	0,823	0,703	0,436	0,066	0,032	0,425

Fonte: IBGE - DATASUS, adaptado pelos autores, 2023.

IA, incremento anual;  $\beta$ , índice beta.

**Tabela 2** Taxa de detecção média ( $\times 100.000$ ) de hanseníase segundo sexo, raça, faixa etária e analfabetismo. Brasil e Regiões, 2014-2019

Variável/região	Brasil	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-Oeste
<b>Sexo</b>						
Masculino	20,73	47,73	31,23	6,70	4,74	55,39
Feminino	14,86	31,79	23,21	4,69	2,88	42,60
<b>Raça</b>						
Brancos	9,01	25,14	15,72	4,48	3,45	36,97
Pretos e Pardos	22,88	41,60	28,53	6,50	4,98	53,16
Amarelo	41,58	337,78	158,72	5,37	54,28	70,94
Indígena	20,54	25,30	20,79	5,90	3,33	105,83
<b>Faixa Etária</b>						
0-14 anos	4,28	11,60	7,88	1,04	0,24	6,17
15-39 anos	13,75	34,06	21,01	4,08	2,41	36,28
40-59 anos	25,22	58,97	40,01	11,62	5,79	74,66
60-79 anos	28,14	70,14	53,64	10,04	8,21	77,47
80 ou mais	18,15	46,67	35,50	5,76	4,88	45,08
<b>Analfabetismo</b>						
Ignorado/branco	3,82	7,11	7,16	1,45	0,75	7,91
Não (> 15 anos)	20,71	48,92	32,87	6,74	5,15	66,53
Sim (> 15 anos)	28,62	56,83	28,06	11,97	10,23	80,67

Fonte: IBGE e DATASUS, adaptado pelos autores, 2023.

38,47 por 100 mil hab; 29,56% entre duas e cinco lesões e 21,41% manifestaram apenas uma lesão, correspondente às taxas de 31,05 e 22,48, respectivamente. A inexistência de lesões (informado 0) e lesões não informadas (informado 99) equivalem a 12,40%.

A predominante parte das evoluções se deu em forma de cura da enfermidade (tabela 3), avaliado em 77,34%. Outros tipos de evoluções foram as transferências com 8,56% dos casos e taxa de 8,99; abandonos 6,70% dos casos e taxa de 7,03; não preenchidos 4,09% dos casos e taxa de 4,3. As ocorrências de óbito e erro de diagnóstico caracterizaram a menoridade, 1,66% dos casos cada um, com taxas médias de 1,74. Os graus de incapacidade física encontrados em 54,81%, 24,53% e 8,40% dos pacientes no momento do diagnóstico foram respectivamente grau 0, 1 e 2, e 12,27% dos casos não apresentaram grau de incapacidade avaliada.

## Discussão

O presente estudo objetivou analisar a detecção, tendência temporal, perfil clínico e epidemiológico e desempenho dos indicadores sociais da hanseníase no território brasileiro e suas regiões. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estipulou a eliminação da enfermidade, preconizando menos de um caso por 10 mil habitantes até 2020.<sup>8</sup> Apesar da discreta queda global do coeficiente de detecção na população estudada, apenas as regiões Sul e Sudeste atingiram a meta, mesmo o Brasil tendo proposto há três décadas a eliminação da hanseníase como problema de saúde pública.<sup>9</sup>

Os parâmetros dos indicadores de monitoramento de progresso e eliminação da hanseníase do MS classificam a situação de endemidade conforme a taxa de detecção de novos casos em: hiperendêmico  $\geq 40/100$  mil hab; muito alto 20-39,99/100 mil hab; alto 10-19,99/100 mil hab;



**Tabela 3** Características de apresentação clínica e desfecho da hanseníase. Brasil, 2014-2019

Variável	Frequência (n = 215.155)	%	Taxa (×100.000)
<b>Forma clínica</b>			
Indeterminada	25.909	12,04%	12,65
Tuberculoide	27.633	12,84%	13,49
Dimorfa	104.300	48,48%	50,91
Virchowiana	37.851	17,59%	18,48
Não classificada/ignorado	19.462	9,05%	9,5
<b>Classificação operacional</b>			
Paucibacilar	51.870	24,11%	25,32
Multibacilar	162.971	75,75%	79,55
<b>Baciloscopia</b>			
Positivo	55.337	25,72%	27,01
Negativo	67.729	31,48%	33,06
Não realizado/ignorado	92.089	42,80%	44,95
<b>Lesões cutâneas</b>			
Informado 0 ou 99	26.675	12,40%	13,02
Lesão única	46.056	21,41%	22,48
2 a 5 lesões	63.606	29,56%	31,05
> 5 lesões	78.818	36,63%	38,47
<b>Tipo de Saída</b>			
Cura	166.396	77,34%	81,22
Transferidos	18.417	8,56%	8,99
Óbito	3.552	1,65%	1,73
Abandono	14.407	6,70%	7,03
Erro diagnóstico	3.582	1,66%	1,75
Não preenchido	8.801	4,09%	4,3
<b>Grau de incapacidade</b>			
Grau zero	117.917	54,81%	57,56
Grau I	52.779	24,53%	25,76
Grau II	18.067	8,40%	8,82
Não avaliado/ignorado	26.392	12,27%	12,88

Fonte: IBGE e DATASUS, adaptado pelos autores, 2023.

médio 2-9,99/100 mil hab; e baixo <2/100 mil hab.<sup>10</sup> Com isso, podemos listar as regiões da maior para menor endemicidade, iniciando pelo Centro-Oeste, classificado como hiperendêmico com taxa de detecção média de 48,41/100 mil hab, sucedido do Norte e Nordeste, classificados como muito alto, com 39,62 e 26,95/100 mil hab, respectivamente, Sudeste com 5,79/100 mil hab e o Sul com 3,97/100 mil hab, ambas regiões nos parâmetros médios.

Os altos índices encontrados nas regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste devem-se à dificuldade do controle da doença e detecção tardia dos casos,<sup>4</sup> comprovada pelo principal indicador de diagnóstico tardio, o grau de incapacidade física II no momento do diagnóstico. Dos 18.067 casos diagnosticados com esse grau, 37,5% ocorreram na região Nordeste. Tais resultados também foram encontrados em estudos anteriores.<sup>11,12</sup> Acrescenta-se que essas regiões têm os menores Índices de Desenvolvimento Humano (IDH) e piores variáveis relativas ao saneamento (proporção de residentes em domicílios com fossa rudimentar e proporção de residentes em domicílios abastecidos com água de poço), métricas que evidenciam pior condição de vida, o que está associada a maiores taxas da doença.<sup>13</sup> Ademais, os estados que compõem a chamada Amazônia Legal, área de risco para

a hanseníase pelo modo de ocupação territorial e índices de condições de vida, são todos dessas regiões.<sup>11</sup>

As maiores taxas médias de detecção anual de novos casos de hanseníase por 100 mil hab foram de 48,41 no Centro-Oeste e 39,62 no Norte, configurando números, respectivamente, 2,77 e 2,26 vezes maior do que a média nacional no período. Tais regiões se configuram como áreas de risco há décadas<sup>11</sup> e foram alvos de migração interna a partir de 1970 estimulada pelo governo brasileiro com a modernização agrícola e construção de rodovias.<sup>14</sup> Aliado à sobrecarga e ausência de infraestrutura, a hanseníase começou a ganhar força nessas regiões. As menores taxas médias de detecção anual foram encontradas nas regiões Sul (3,97) e Sudeste (5,79), bem aquém da média nacional de 17,49 casos por 100 mil hab. Esse achado mostra uma continuidade com estudos mais antigos, cujos resultados também apontaram essas peculiaridades.<sup>11,12</sup> A relação da doença com condições socioeconômicas é inquestionável. Estudos brasileiros já demonstraram relação significativa entre baixo IDH e a doença em regiões distintas do país.<sup>13,15</sup> Desse modo, como previsto, as duas regiões brasileiras mais desenvolvidas apresentaram as menores taxas. Entretanto, necessita-se acrescentar indicadores como maior

temperatura e umidade, maior presença de pacientes bacilíferos nas regiões endêmicas e suscetibilidade genética aos fatores associados às altas taxas da doença.<sup>16,17</sup> As regiões com maiores taxas são as menos desenvolvidas, com espaços urbanos mais fragilizados, aglomeração populacional e maior vulnerabilidade econômica. Assim, a conjuntura nacional proporciona a exposição, contaminação e persistência da condição, e ainda concebe casos autóctones e importados.<sup>4</sup>

Percebeu-se a predominância do sexo masculino, presumidamente justificado pelo fato de homens se exporem mais a ambientes de risco, terem maior contato social e dispensar menor cuidado à saúde que o sexo feminino, fenômeno ocorrido nos demais estudos de hanseníase no Brasil.<sup>18,19,20</sup> A suscetibilidade genética e interferência hormonal na resposta imune ao bacilo são fatores também investigados.<sup>21</sup>

Houve predomínio de casos na cor de pele negra, incluindo pretos e pardos, em todas as idades analisadas, concordante com outros estudos.<sup>21,22</sup> Acredita-se que esses grupos sejam mais acometidos em virtude do processo histórico de desigualdade social.<sup>22</sup> A maior taxa de detecção se deu na etnia amarela, 41,58/100 mil hab, apresentando risco mais elevado que outras etnias. Na literatura internacional não há dados que embasem essa prevalência; sugere-se no presente estudo, portanto, a baixa autodeclaração da cor amarela no Censo como a provável causa. A população indígena apresenta taxas muito altas, que podem ser atreladas ao ambiente, genética e modo de vida dessa população.<sup>23</sup> Ressalta-se o pequeno número de estudos voltados para esse coletivo, panorama prejudicial para essa população, visto as expressivas taxas e que a ausência de análise robusta atrasa possíveis intervenções.

Com relação à faixa etária definida pelo estudo, o intervalo de 40-59 anos teve maior número de casos no total; contudo, a maior taxa de detecção ocorreu entre 60-79 anos em todo o país. Esse dado infere que os indivíduos diagnosticados com hanseníase integram a população economicamente ativa e, sendo essa uma doença limitante e incapacitante, pode gerar prejuízo à economia. Vale ressaltar também que a população em maior risco é a dos idosos, conforme mostra a taxa de detecção, estando ligado ao longo período de incubação e ao declínio natural do sistema imunológico.<sup>21,24</sup> Também é importante citar que casos em menores de 15 anos estão relacionados a pelo menos um caso confirmado na família; a possível contaminação pediátrica é sucedida na própria esfera familiar por falha no combate à cadeia de transmissão. Ressalta-se que na infância há maior dificuldade diagnóstica, culminando em possíveis complicações da doença, diminuição do rendimento escolar e desenvolvimento do indivíduo pelo prejuízo físico e social.<sup>4</sup> A detecção da hanseníase em menores de 15 anos é indicador de sinalização para manutenção da transmissão do bacilo,<sup>25</sup> cujo pendor tem se mostrado decrescente nas regiões, o que é uma tendência nacional, e indicando, por conseguinte, a tendência à diminuição na incidência da doença em todo o território brasileiro.

A maioria dos indivíduos acometidos em números brutos foi composta pelos alfabetizados, e a maior taxa de detecção se deu nos analfabetos, realidade na maioria das regiões. Essa discrepância foi ainda maior nas regiões Sul e Sudeste, mais desenvolvidas, cuja taxa dos analfabetos representou cerca do dobro da taxa dos alfabetizados. Tendo

em vista que pelo IBGE apenas 6,6% da população brasileira é analfabeta,<sup>26</sup> a quantidade de analfabetos acometida é alarmante. Isso os torna uma população de risco; a baixa escolaridade e o analfabetismo são determinantes sociais desfavoráveis quanto à transmissão do bacilo de Hansen e à evolução para formas incapacitantes da doença por dificultar o reconhecimento da manifestação clínica e a compreensão da orientação do tratamento.<sup>7,19,20,24,27</sup>

No período analisado, houve predomínio da forma dimorfa, responsável por quase metade de todos os casos, seguida pela virchowiana, responsável por 17,59% do total. Tais formas também se mostraram dominantes em alguns trabalhos produzidos no Norte e Centro-Oeste.<sup>24,28</sup> Outras referências apontam a forma tuberculoide como mais incidente, principalmente em regiões endêmicas da doença.<sup>29</sup> Assim, no Brasil, infere-se que a forma clínica predominante varia de acordo com o local e suas características de endemicidade e transmissão.

A classificação operacional multibacilar configurou como grande maioria dos casos (75,75%), em consonância com diversos estudos.<sup>24,28,30</sup> Esse achado, aliado ao aumento progressivo do número percentual de casos multibacilares no Brasil desde 2010, mostra-se especialmente relevante visto que os indivíduos classificados como multibacilares são importantes fontes de contágio para a comunidade e manutenção da cadeia epidemiológica.<sup>2</sup>

Do total de casos notificados em todo o Brasil no período, apenas em 57,2% foram realizadas a baciloscopia, positivamente em 45% dos exames, indicativo de maior risco de transmissão da doença.

Em relação às lesões cutâneas, tem-se que 36,63% dos casos notificados eram compostos por pacientes que apresentavam mais de cinco lesões; 29,56% de duas a cinco lesões e 21,41% lesão única, padrão também encontrado em outros estudos.<sup>19,29</sup> Ausência de lesões cutâneas e lesões não informadas são acopladas como informação única na base de dados, equivalente a 12,40%. Essa associação compromete a acurácia da frequência da hanseníase neural pura visto à impossibilidade de mensurar isoladamente a inexistência de acometimento cutâneo.

A grande maioria evoluiu para cura, o que significa que essa parcela finalizou de maneira correta o tratamento poliquimioterápico recomendado pelo MS,<sup>2</sup> com porcentagem de 77,34%. Outros trabalhos também apontaram alta proporção de pacientes curados em Santa Catarina e Bahia em detrimento de baixas taxas de óbitos.<sup>19,31</sup> Destaca-se a significativa porcentagem de abandono (6,7%), o qual pode estar relacionado a longa duração do mesmo, desconhecimento sobre a doença e sua evolução, descrédito na cura, falta de encorajamento, estigma social, reações hansênicas e ainda a distância entre a residência do paciente e o serviço de saúde.<sup>32</sup> Esses pacientes devem ser resgatados de maneira a romper a cadeia transmissora, a resistência à poliquimioterapia e o surgimento de incapacidades físicas.<sup>2</sup>

A maior parte dos indivíduos com hanseníase não apresentava sequelas no diagnóstico, classificados como grau zero de incapacidade física. Essa proporção também se fez presente em estudos realizados em regiões hiperendêmicas, de muito alta e média endemicidade,<sup>19,29-31</sup> demonstrando uma distribuição comum em território nacional, com algumas exceções que apontam o grau I como mais incidente.<sup>24,33</sup>

Cerca de 33% dos casos avaliados apresentaram incapacidade grau I ou grau II de comprometimento no diagnóstico, cursando respectivamente com diminuição da sensibilidade ou força muscular nas mãos, pés e/ou nos olhos para os pacientes grau I e deformidades físicas visíveis ou cegueira para os pacientes grau II.<sup>2</sup> Esses graus atestam tempo de evolução da doença; grau II é evidência de diagnóstico tardio.

O vigente estudo apresentou algumas limitações inerentes à sua natureza. Primeiramente, a utilização de dados secundários pode apresentar inconsistências em virtude de o preenchimento das notificações depender de profissionais da saúde que possivelmente não receberam treinamento ou orientações padronizadas para preenchimento das fichas de notificação. Dados incompletos e "ignorado/branco", sobretudo nos itens raça/cor e escolaridade, prejudicam o estudo acerca da epidemiologia. Outra questão fora o intervalo estudado, já que a plataforma fonte dos dados foi alterada e só apresenta dados mais completos e fidedignos a partir do ano inicial escolhido para a pesquisa. Ressalta-se que o TABNET é um banco de dados com atualização contínua e pode apresentar diferenças em relação aos boletins epidemiológicos que cursam com dados fechados. Além disso, o estudo não pode ter duração maior em razão do isolamento social imposto pela pandemia da COVID-19, o que gerou subdiagnóstico nos anos seguintes à sua eclosão.

## Conclusão

A hanseníase permanece como problema de saúde pública no Brasil, evidenciado pela manutenção das taxas da doença em quatro das cinco grandes regiões, apresentando decréscimo apenas na região Sul no período estudado. As taxas elevadas nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste conferem risco à população pela endemicidade perpetuada. No que tange os indicadores socioeconômicos, observou-se que caminha igualmente ao disposto na literatura, com maior incidência em locais com menor IDH, piores índices de condições de vida e modo de ocupação territorial.

Os resultados encontrados no estudo indicam a necessidade da ampliação de medidas de controle da hanseníase e estratégias de intervenção a nível nacional, focando nas regiões de maior endemicidade. Deve-se fortalecer a Estratégia Nacional para Enfrentamento da Hanseníase, enfrentar a doença e suas complicações e combater o estigma e a discriminação. A partir dos dados analisados, sugere-se ênfase em ações voltadas para os grupos socioeconômicos inseridos no perfil de risco e especial atenção para o diagnóstico precoce mediante busca ativa de casos para tratamento e diminuição da transmissibilidade.

## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

Alícia de Siqueira Sczmanski: 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.

Lucas Pazin: 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.

Thiago Mamoru Sakae: Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito.

Josete Mazon: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito.

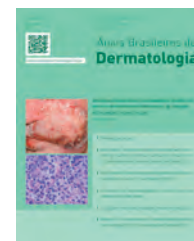
## Conflito de interesses

Nenhum.

## Referências

1. Araújo MG. [Leprosy in Brazil]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36:373–82.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase. Relatório de Recomendação sobre Hanseníase. 2022; N° 749. [Acesso em 20 nov. 2022]. Disponível em: <https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo.clinico.diretrizes.terapeuticas.hansenia.pdf>.
3. Ministério da Saúde (MS). Guia prático sobre hanseníase. Brasília: MS; 2017 [Acesso em 20 nov. 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/sau/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/hansenia/guia-pratico-de-hansenia.pdf/view>
4. Carvalho MLDS, Carvalho MLDS, Oliveira IRN, Sousa HRD, Sampaio SDS, Frutuoso AKM, et al. Analysis of the clinical and epidemiological profile of hanseniasis in under 15-years in the past 10-years in a municipality located in the southwest of Maranhão. *Acervo Saúde*. 2022;15:e10641.
5. SINAN. Indicadores e Dados Básicos de Hanseníase nos Municípios Brasileiros. [Acesso em 20 nov. 2022]. Disponível em: <http://indicadoreshansenia.aid.gov.br>.
6. TABNET - Datasus. Casos de hanseníase desde 2001 (SINAN) [Acesso em 20 nov. 2022]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/hanswbr.def>.
7. Leano HADM, Araújo KMDFA, Bueno IDC, Niitsuma ENA, Lana FCF. Socioeconomic factors related to leprosy: an integrative literature review. *Rev Bras Enferm*. 2019;72:1405–15.
8. Pereira WMM. Distribuição espacial da hanseníase: uma questão sócio-política [tese]. Belém: Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade do Estado do Pará/Instituto Evandro Chagas;. 2018:199.
9. Organização Mundial da Saúde (OMS). Leprosy (Resolution). Geneva: World Health Assembly; Forty-fourth World Health Assembly; 1991 [Acesso em 10 fev. 2023]. Disponível em: <https://www.leprosy-information.org/resource/leprosy-resolution-wha-449-forty-fourth-world-health-assembly-13-may-1991>
10. Ministério da Saúde (MS). Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional. Brasília: MS; 2016.

11. Rodrigues RN, Leano HAM, Bueno IC, Araújo KMDF, Lana FCF. High-risk areas of leprosy in Brazil between 2001-2015. *Rev Bras Enferm.* 2020;73, e20180583.
12. Magalhães MCC, Rojas LI. Diferenciação territorial da hanseníase no Brasil. *Epidemiol Serv Saúde.* 2007;16:75-84.
13. Silva DR, Ignotti E, Souza-Santos R, Hacon Sde S. [Hansen's disease, social conditions, and deforestation in the Brazilian Amazon]. *Rev Panam Salud Publica.* 2010;27:268-75.
14. Santos M, Silveira ML. O BRASIL: território e sociedade no início do século XXI. 22 ed. Rio de Janeiro: Record; . 2021.
15. Lana FCF, Davi RFL, Lanza FM, Amaral EP. Leprosy detection and the Human Development Index of municipalities in Minas Gerais, Brazil. *Rev Eletr Enferm.* 2009;11.
16. Komalaningsih S, Rosliana N, Pamungka G, Suripatty O. The Risk of Physical Environment on Leprosy Incidence in Subang District in 2019. *ASRO.* 2021;24.
17. Wang Z, Liu T, Li W, Yu G, Mi Z, Wang C, et al. Genome-wide meta-analysis and fine-mapping prioritize potential causal variants and genes related to leprosy. *MedComm* (2020). 2023;4:e415.
18. Quaresma MDSM, Souza LDSC, Silva FBMD, Pontes CDN, Silva YJAD. Clinical and epidemiological profile of patients with hanseniasis in a reference unit in the state of Pará. *Acervo Saúde.* 2019:e269.
19. Sakae TM, Pescador Mde A, Magajewski FRL. Analysis of the historical trend of leprosy evolution in a state in southern Brazil in the period 2001-2015. *Arq Catarin Med.* 2018;47:141-58.
20. Palú FH, Cetolin SF. Clinical-epidemiological profile of leprosy patients in the far west of the state of Santa Catarina, 2004 to 2014. *Arq Catarin Med.* 2015;44:90-8.
21. Rocha MCN, Nobre ML, Garcia LP. Epidemiological characteristics of leprosy in elderly Brazilians and comparison with other age groups (2016-2018). *Cad Saúde Pública.* 2020;36, e00048019.
22. Souza EA, Ferreira AF, Boigny RN, Alencar CH, Heukelbach J, Martins-Melo FR, et al. Leprosy and gender in Brazil: trends in an endemic area of the Northeast region, 2001-2014. *Rev Saúde Pública.* 2018;52:20.
23. Imbiriba EB, Basta PC, Pereira Edos S, Levino A, Garnelo L. Leprosy in indigenous populations of Amazonas State, Brazil: an epidemiological study in the counties of Autazes, Eirunepé and São Gabriel da Cachoeira (2000 to 2005). *Cad Saúde Pública.* 2009;25:972-84.
24. Basso ME, de M, Silva RLFda. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes acometidos pela hanseníase atendidos em uma unidade de referência. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2017;15:27-32.
25. Silva ERD, Adami M, Pereira WMM. Leprosy in a hyperendemic state: segmental trend and identification of spatial clusters with a high risk of transmission. *Hygeia.* 2022;18:259-70.
26. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brasil. [Acesso em 03 dez. 2022]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados.html>.
27. Nery JS, Ramond A, Pescarini JM, Alves A, Strina A, Ichihara MY, et al. Socioeconomic determinants of leprosy new case detection in the 100 million brazilian cohort: a population-based linkage study. *Lancet Glob Health.* 2019;7:e1226-36.
28. Penna GO, Pinheiro AM, Nogueira LSC, Carvalho LR, Oliveira MB, Carreiro VP. Clinical and epidemiological study of leprosy cases in the University Hospital of Brasília: 20 years - 1985 to 2005. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41:575-80.
29. Silva ME, Souza CD, Costa e Silva SP, Costa FM, Carmo RF. Epidemiological aspects of leprosy in Juazeiro-BA, from 2002 to 2012. *An Bras Dermatol.* 2015;90:799-805.
30. Porto AC, Figueira RB, Barreto JA, Lauris JR. Evaluation of the social, clinical and laboratorial profile of patients diagnosed with leprosy in a reference center in São Paulo. *An Bras Dermatol.* 2015;90:169-77.
31. Nascimento Costa AKA, Pfrimer IAH, Menezes AMF, Nascimento LBD, Carmo Filho JRD. Clinical and epidemiological aspects of leprosy. *Rev Enferm UFPE on Line.* 2019;13:353-62.
32. Sousa AAde, Oliveira FJFde, Costa ACPde J, Neto MS, Cavalcante EFdeO, Ferreira AGN. [Adherence to leprosy treatment by patients followed up in basic health units in Imperatriz-MA]. *SANARE.* 2013;12.
33. Mendes AO, Costa CEG, Silva RC, Campos SA, Cunha VMG, Silva GDC, et al. Clinical-epidemiological character and degree of disability in patients with Hansen's disease in the municipality of Barbacena - MG and macro-region in the period from 2001 to 2010. *Rev Med Minas Gerais.* 2014;24:486-94.



## ARTIGO ORIGINAL

## Manifestações dermatológicas em pacientes com neoplasias gastrintestinais: foco no diagnóstico precoce e conforto do paciente ☆,☆☆



Burcu Aydemir Demirci <sup>a</sup>, Deniz Aksu Arica <sup>b,\*</sup>, Leyla Baykal Selcuk <sup>b</sup>, Evren Fidan <sup>c</sup>, Ali Guner <sup>d</sup>, Savaş Yayli <sup>e</sup> e İbrahim Etem Arica <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Dermatologia e Venereologia, Zonguldak Ataturk City Hospital, Zonguldak, Turquia

<sup>b</sup> Departamento de Dermatologia e Venereologia, Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Trabzon, Turquia

<sup>c</sup> Departamento de Oncologia Médica, Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Trabzon, Turquia

<sup>d</sup> Departamento de Cirurgia Geral, Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Trabzon, Turquia

<sup>e</sup> Departamento de Dermatologia e Venereologia, Koç University, Faculty of Medicine, Istanbul, Turquia

Recebido em 16 de abril de 2024; aceito em 17 de junho de 2024

### PALAVRAS-CHAVE

Acantose nigricans;  
Ceratose;  
Dermatologia;  
Neoplasias  
gastrintestinais;  
Seborreica;  
Síndromes  
paraneoplásicas

### Resumo

**Fundamentos:** A crescente prevalência de malignidades gastrintestinais (GI) destaca a necessidade crítica de melhor compreensão das manifestações dermatológicas associadas para melhorar o diagnóstico precoce e o tratamento do paciente.

**Objetivos:** O presente estudo visa catalogar os achados dermatológicos em pacientes com malignidades GI, enfatizando as implicações para o diagnóstico precoce e tratamento.

**Métodos:** Foi realizado exame dermatológico abrangente de corpo inteiro em 150 pacientes diagnosticados com malignidades GI. Dados sobre fatores sociodemográficos, hábitos de vida, comorbidades e características da malignidade foram meticulosamente coletados.

**Resultados:** A coorte compreendeu 96 homens (64%) e 54 mulheres (36%), com média de idade de 62,47 (DP ± 10,7) anos. A malignidade primária mais prevalente foi colônica (32,7%), com duração média da doença de 12,72 (DP ± 20,5) meses. Xerose (pele seca) foi a condição dermatológica mais frequente, afetando 92% dos pacientes. Prurido foi relatado por 31,3% dos pacientes. Ceratose seborreica eruptiva (20,7%) e acantose nigricans (10,7%) foram as dermatoses paraneoplásicas mais comumente observadas. Ambas as condições foram mais comuns em pacientes com IMC > 28,5, e a ceratose seborreica foi vista com mais frequência em homens. Pele seca, prurido, dermatoses paraneoplásicas e infecções de pele foram significativamente mais prevalentes em pacientes com idade superior à média de 62 anos.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501128>

☆ Como citar este artigo: Demirci BA, Arica DA, Selcuk LB, Fidan E, Guner A, Yayli S, et al. Dermatological manifestations in patients with gastrointestinal malignancies: a focus on early diagnosis and patient comfort. An Bras Dermatol. 2025;100:501128.

☆☆ Trabalho realizado no Karadeniz Technical University, Faculdade de Medicina, Trabzon, Turquia.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [daksu@ktu.edu.tr](mailto:daksu@ktu.edu.tr) (D.A. Arica).



**Limitações do estudo:** O desenho transversal do estudo limita a inferência causal. Estudos longitudinais são necessários para explorar a dinâmica temporal entre manifestações dermatológicas e progressão da malignidade GI.

**Conclusões:** Sintomas dermatológicos, incluindo prurido, xerose, ceratose seborreica e acantose nigricans, devem ser considerados indicadores potenciais de malignidade subjacente. A triagem dermatológica de rotina é essencial para o atendimento abrangente ao paciente.

© 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 incidência global de malignidades gastrointestinais (GI) está aumentando, apresentando desafios crescentes aos sistemas de saúde em todo o mundo.<sup>1</sup> Pacientes que sofrem dessas malignidades constituem grupo particularmente vulnerável, enfrentando não apenas os efeitos primários do câncer e suas consequências sistêmicas, mas também os efeitos adversos associados a várias modalidades de tratamento. As manifestações dermatológicas estão emergindo como significantes tanto por seu potencial na detecção precoce do câncer quanto por sua influência na qualidade de vida do paciente.<sup>2,3</sup>

As complicações dermatológicas nesses pacientes podem incluir condições cutâneas paraneoplásicas, que podem atuar como indicadores precoces de malignidade subjacente, bem como um espectro de distúrbios da pele que são frequentemente exacerbados pela imunossupressão e reações adversas a medicamentos.<sup>3-6</sup> O aumento da prevalência de doenças da pele nessa população de pacientes oferece aos dermatologistas papel crucial na abordagem multidisciplinar para o tratamento de indivíduos com malignidades GI, destacando a importância da avaliação dermatológica nesse contexto.

Este estudo explora manifestações dermatológicas em pacientes com malignidades GI com dois objetivos principais: melhorar a detecção precoce do câncer e melhorar o tratamento de doenças de pele. Ao examinar essas correlações, o objetivo é obter avanços no diagnóstico precoce e no tratamento abrangente de cânceres GI, melhorando assim os resultados e a qualidade de vida dos pacientes.

## Métodos

Este estudo transversal foi conduzido em colaboração com os Departamentos de Dermatologia, Oncologia Médica e Cirurgia Geral da Faculdade de Medicina da Karadeniz Technical University. O estudo incluiu uma coorte de pacientes que se apresentaram nos respectivos ambulatórios durante o período de um ano, de abril de 2021 a abril de 2022.

Foi incluído no estudo um total de 150 pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico confirmado de malignidade do sistema GI. Os critérios de inclusão foram o diagnóstico definitivo de malignidade GI, enquanto os critérios de exclusão foram pacientes sem diagnóstico histopatológico confirmado e aqueles que se recusaram a participar do estudo.

Dados sociodemográficos (idade, sexo, ocupação, nível educacional), hábitos de vida (tabagismo, etilismo), comorbidades e informações detalhadas relacionadas à malignidade primária (tipo, estágio, duração da doença) foram meticulosamente registrados para cada paciente. Um formulário padronizado de coleta de dados foi utilizado para garantir consistência e confiabilidade das informações coletadas. Todos os participantes foram submetidos a exame dermatológico abrangente de corpo inteiro na consulta inicial. O exame foi realizado por dermatologistas experientes de acordo com protocolos estabelecidos para identificar condições dermatológicas gerais e achados cutâneos paraneoplásicos específicos. Os achados dermatológicos foram meticulosamente documentados usando formulário de relatório padronizado para facilitar a análise de dados subsequente.

O estudo foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional (IRB) da Faculdade de Medicina da Karadeniz Technical University. Todos os procedimentos realizados no estudo aderiram aos padrões éticos do Comitê de Pesquisa Institucional e/ou Nacional e à Declaração de Helsinque de 1964 e suas emendas posteriores ou padrões éticos comparáveis. O consentimento informado foi obtido de todos os indivíduos incluídos no estudo.

## Métodos estatísticos

A análise de dados foi conduzida usando o pacote de *software* estatístico SPSS, versão 23.0. Durante a avaliação estatística, os dados quantitativos foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão (DP), enquanto os dados categóricos foram apresentados como frequências e porcentagens (%). A normalidade da distribuição para os dados quantitativos foi avaliada usando o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para dados com distribuição normal, as comparações entre duas médias foram realizadas usando o teste *t* de Student ou o teste Z, conforme apropriado. O teste U de Mann-Whitney foi empregado para comparações de dados que não estavam em conformidade com a distribuição normal. Os dados categóricos foram comparados usando o teste de qui-quadrado. As correlações entre os parâmetros foram examinadas usando a análise de correlação de Pearson ou Spearman, dependendo do tipo de distribuição. O nível de significância foi definido como valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Este estudo incluiu um total de 150 pacientes diagnosticados com malignidades GI, dos quais 96 (64%) eram do sexo

**Tabela 1** Características sociodemográficas e clínicas da população do estudo

<i>Idade, média (±)</i>	62,47 (± 10,7)
<i>Sexo, n(%)</i>	
Masculino	96 (64%)
Feminino	54 (36%)
<i>Índice de massa corporal (IMC) (±DP)</i>	25,86 (± 5,7)
<i>Hábitos, n (%)</i>	
Tabagismo	11 (7,3%)
Etilismo	2 (1,3%)
<i>Comorbidades, n (%)</i>	
Hipertensão	58 (38,7%)
Diabetes mellitus	33 (22%)
Doença cardiovascular	38 (25,3%)
Hiperlipidemia	23 (15,3%)
<i>Subtipo de malignidade, n (%)</i>	
Cavidade oral	1 (0,7%)
Esôfago	5 (3,3%)
Estômago	48 (32%)
Intestino delgado	1 (0,7%)
Cólon	49 (32,7%)
Reto	25 (16,7%)
Pâncreas	14 (9,3%)
Vesícula biliar	2 (1,3%)
Fígado	5 (3,3%)
<i>Duração da doença, (média ± DP), meses</i>	12,72 (± 20,5)

masculino e 54 (36%) do sexo feminino. A média de idade foi de 62,47 anos (DP 10,7 anos). Os tipos de pele de Fitzpatrick dos pacientes variaram; o tipo 3 foi o mais comum (42,7%), seguido pelos tipos 4 (29,3%), 2 (26,7%) e 5 (1,3%). O índice de massa corporal (IMC) médio foi de 25,86 (DP 5,7).

As malignidades primárias observadas foram predominantemente de cólon (32,7%), estômago (32%) e reto (16,7%). O adenocarcinoma foi o subtipo histológico mais frequente, respondendo por 93,3% dos casos. A duração média da doença foi de 12,72 meses (± 20,5 meses), calculada do diagnóstico inicial até a inclusão no estudo. A maioria dos pacientes (80,7%) apresentou doença avançada (estágios 3 e 4), e 56,7% estavam recebendo quimioterapia no momento da avaliação. As características sociodemográficas e clínicas estão resumidas na tabela 1.

A condição dermatológica mais prevalente observada no presente estudo foi xerose (pele seca), afetando 92% dos pacientes. Maior incidência de pele seca foi observada particularmente em pacientes com idade superior à média de 62 anos, e esse achado foi estatisticamente significativo ( $p=0,014$ ). Prurido foi relatado por 31,3% da coorte, ocorrendo com mais frequência entre aqueles diagnosticados com adenocarcinomas colorretais e gástricos. Entretanto, ao comparar a incidência de prurido em diferentes tipos de malignidades, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada. Além disso, o prurido foi mais comumente experimentado por pacientes acima da média de idade, e essa correlação atingiu significância estatística ( $p=0,007$ ).

Ceratose seborreica eruptiva (20,7%) e acantose nigricans (10,7%) foram as manifestações cutâneas paraneoplásicas

mais frequentes. Ambas as condições foram mais comuns em pacientes com valores de IMC > 28,5 ( $p=0,04$  e  $p<0,001$ , respectivamente); ceratose seborreica foi vista com mais frequência em homens e aqueles com mais de 62 anos ( $p=0,01$  e  $p=0,003$ , respectivamente) e 37,5% dos pacientes com acantose nigricans tinham diabetes concomitante.

A distribuição das ceratoses seborreicas e da acantose nigricans entre os pacientes foi caracterizada por sua localização anatômica e frequência. Ceratoses seborreicas estavam predominantemente localizadas no tronco (48,4% dos pacientes), seguida pela região da cabeça e pescoço (41,9%). Um total de 45,2% dos pacientes apresentou entre 50 e 100 lesões. Acantose nigricans mostrou predileção pela área inguinal, com 35,3% dos pacientes afetados relatando-a nessa região. O pescoço foi o próximo local mais comum (29,4%), seguido pelas axilas (23,5%). Em alguns casos, os pacientes apresentaram manifestações nas regiões axilar e inguinal (11,8%).

Ictiose adquirida foi encontrada em 5,3% dessa coorte de pacientes, com associação temporal com diagnóstico de malignidade. Entre esses pacientes, o adenocarcinoma estomacal foi a malignidade subjacente mais comum (cinco pacientes), seguido por carcinoma espinocelular esofágico, adenocarcinoma de cólon e adenocarcinoma pancreático, com um paciente cada.

Hipertricose lanuginosa adquirida foi observada em 4% dos pacientes; adenocarcinoma de cólon foi identificado em 50% desses casos. Outras malignidades associadas à hipertricose lanuginosa incluíram carcinoma espinocelular esofágico, carcinoma hepatocelular e adenocarcinoma gástrico, cada um compreendendo 16,7% dos casos. Essa condição foi significativamente mais frequente em pacientes do sexo feminino ( $p=0,023$ ).

A tabela 2 detalha a análise estatística dos achados dermatológicos em relação à idade, sexo, IMC e tipo de malignidade.

A avaliação dermatológica das condições faciais na presente coorte indicou que a rosácea foi o diagnóstico predominante, afetando 38,7% dos pacientes. Dentro desse subconjunto, 93,1% foram classificados como tendo o subtipo eritemato-telangiectásico de rosácea. A malignidade mais frequentemente associada em pacientes com rosácea foi o adenocarcinoma colorretal, respondendo por 48,3% dos casos. Dermatite seborreica foi identificada em 6,7% da população de pacientes. Daqueles com dermatite seborreica, a maioria significativa (80%) foi diagnosticada com adenocarcinoma colorretal.

Ao examinar a presente coorte de pacientes para neoplasias cutâneas pré-malignas e malignas, foram identificadas múltiplas ceratoses actínicas (definidas como mais de dez lesões) em 3,3% dos pacientes. Além disso, doença de Bowen e carcinoma basocelular foram detectados em 0,7% da população de pacientes.

Achados dermatológicos adicionais nessa coorte de pacientes foram os seguintes: múltiplos acrocórdons, com apresentação de mais de dez lesões, foram observados em 6% dos pacientes. Considerável prevalência de angiomas cereja, ou nevos rubi, também caracterizados por mais de dez lesões, foi observada em 21,3% dos pacientes. Telangiectasias palmares foram identificadas em 4% da coorte. Condições com prevalência de 2,7% incluíram tricose espinulosa e ceratose pilar. Além disso, 2% dos pacientes

**Tabela 2** Análise estatística dos achados dermatológicos por idade, sexo, índice de massa corporal e tipo de malignidade

	Ceratose seborreica, n (%)	p-valor	Acantose nigricans, n (%)	p-valor	Ictiose adquirida, n (%)	p-valor	Hipertricose lanuginosa adquirida, n (%)	p-valor
<i>Idade (anos)</i>		<u>0,003</u>		0,310		0,160		0,090
< 62	8 (10,8)		6 (8,1)		2 (2,7)		5 (4)	
> 62	23 (30,3)		10 (13,2)		6 (7,9)		1 (1,3)	
<i>Sexo</i>		<u>0,010</u>		0,890		0,150		<u>0,014</u>
Feminino	5 (9,3)		6 (11,1)		1 (1,8)		5 (9,2)	
Masculino	26 (27,1)		10 (10,4)		7 (7,3)		1 (1)	
<i>Índice de massa corporal</i>		<u>0,039</u>		<u>&lt; 0,001</u>		0,120		0,920
< 25,8	20 (27,8)		1 (1,4)		6 (8,3)		3 (4,2)	
> 25,8	11 (14,1)		15 (19,2)		2 (2,6)		3 (3,8)	
<i>Tipo de malignidade</i>		0,460		0,250		0,084		0,550
Gástrica	8 (16,7)		3 (6,2)		5 (10,4)		1 (2,1)	
Colorretal	15 (20,3)		11 (14,9)		1 (1,3)		3 (4,1)	
Outro	8 (28,6)		2 (7,1)		2 (7,1)		2 (7,1)	

apresentaram úlceras de decúbito, e 0,7% apresentaram dermatite granulomatosa pós-zoster.

Em termos de condições dermatológicas infecciosas nessa coorte de pacientes, as seguintes prevalências foram observadas: tinea ungueal foi a mais comum, afetando 68,7% dos pacientes, seguida de perto por tinea pedis em 62%. Tinea cruris estava presente em 4% dos pacientes. Candidíase oral foi diagnosticada em 34,7% dos pacientes, indicando incidência significativa dessa infecção oportunista. Pitiríase versicolor foi identificada em 2% da coorte, enquanto escabiose foi menos comum, encontrada em 0,7% dos pacientes. Herpes-zóster foi observado em 6,7% dos pacientes; foi documentado aproximadamente dois anos antes do diagnóstico de malignidade em oito pacientes (5,3%), após o diagnóstico em um paciente, e um paciente apresentou infecção ativa durante o exame.

O achado mais prevalente relacionado ao cabelo foi alopecia androgenética, afetando 58,7% da população de pacientes, seguido por eflúvio anágeno associado à quimioterapia, observado em 21,3% dos pacientes.

Na avaliação de distúrbios ungueais nessa coorte de pacientes, excluindo tinea ungueal, crista longitudinal surgiu como a condição predominante, afetando 20,7% dos pacientes. Outras anormalidades ungueais observadas incluíram unhas quebradiças (onicosquizia) em 9,3%, leuconíquia em 6,7%, linhas de Mees em 6%, linhas de Muehrcke em 3,3%, hemorragias por estilhaço em 4% e linhas de Beau em 0,7% dos pacientes da coorte.

Em termos de saúde da mucosa oral, candidíase oral estava notavelmente presente em 34,7% dos pacientes, refletindo preocupação significativa com a saúde bucal nessa população. Achados adicionais foram glossite atrófica em 7,3%, língua fissurada (língua plicata) em 2,7%, língua geográfica (glossite migratória benigna) em 2%, língua pilosa preta também em 2% e úlceras aftosas orais em 0,7% dos pacientes.

Ao analisar os dados com base na idade e no sexo, observou-se que certas condições dermatológicas foram sig-

nificamente mais prevalentes em pacientes com mais de 62 anos. Essas condições incluíram dermatoses paraneoplásicas, nevos rubi, rosácea, onicomicose, tinea pedis e herpes-zóster, com valores de p de 0,008, 0,007, 0,027, 0,006, 0,003 e 0,050, respectivamente. Além disso, dermatite seborreica e tinea pedis foram mais comuns em pacientes do sexo feminino, com valores de p de 0,014 e 0,023, respectivamente.

## Discussão

O presente estudo contribui para o crescente corpo de literatura sobre a associação entre malignidades e manifestações dermatológicas, particularmente em pacientes com câncer GI. Essa correlação intriga os clínicos há décadas, mas a falta de estudos epidemiológicos prospectivos tem dificultado a compreensão abrangente. Ao catalogar os achados cutâneos na presente coorte, objetiva-se aumentar a conscientização clínica e fornecer referência para pesquisas futuras.

## Prurido e malignidade

O prurido, tem sido cada vez mais reconhecido como sintoma que pode sinalizar a presença de doenças sistêmicas, incluindo câncer.<sup>7</sup> O estudo substancial de Larson Valerie et al. analisou 16.925 pacientes com prurido e descobriu que 17,1% tinham malignidades, com associação notável com cânceres de fígado, vesícula biliar, trato biliar, sistema hematopoiético e pele.<sup>8</sup> De maneira semelhante, Kılıç et al. pesquisaram 700 pacientes com malignidades hematológicas e de órgãos sólidos, observando que 13% tinham prurido generalizado junto com outras condições de pele. Ao investigar os achados cutâneos em pacientes diagnosticados com malignidades internas no último mês, as condições mais frequentes identificadas foram tinea pedis/onicomicose, seguidas por xerose (pele seca) e prurido. Essas condições foram predominantemente observadas em pacientes com

malignidades hematológicas, respondendo por 68,96% dos casos.<sup>9</sup> As descobertas do presente estudo se alinham com essas observações, observando maior prevalência de prurido (31,7%) nessa coorte, predominantemente em pacientes com adenocarcinoma colorretal. Isso sugere que o prurido pode ser importante indicador clínico para malignidades subjacentes, merecendo investigação mais rigorosa.

### Achados dermatológicos e suas implicações

As ceratoses seborreicas têm sido pesquisadas como marcadores potenciais de malignidades internas, particularmente em conjunto com a acantose nigricans. Em um estudo de Fink et al., 42% de 150 pacientes com malignidades de órgãos internos apresentaram ceratoses seborreicas, com proporção significativa desses pacientes (62) apresentando câncer GI.<sup>10</sup> As lesões apareceram predominantemente no tronco (72,5%) e foram menos comuns na cabeça (5,6%).

Os achados do presente estudo indicam menor taxa de ocorrência de ceratoses seborreicas (20,7%) em comparação com Fink et al., mas com distribuição semelhante, principalmente no tronco. A maioria dos pacientes no presente estudo (90,4%) apresentou alta contagem de ceratoses seborreicas (mais de 50 lesões), observação significativa dada a escassa literatura documentando a correlação entre o número e a localização dessas lesões e a malignidade.

Embora a literatura não tenha dados abrangentes sobre a média de idade, número, distribuição de sexo e correlação direta da ceratose seborreica com o IMC, o presente estudo encontrou maior prevalência dessas lesões em pacientes com IMC > 25, sugerindo ligação importante que merece maior exploração.

Essas informações aumentam a compreensão da ceratose seborreica no contexto de malignidades internas e propõem que fatores como contagem de lesões e IMC podem desempenhar papéis mais críticos do que se pensava anteriormente. Mais pesquisas são necessárias para elucidar essas conexões e avaliar o potencial das ceratoses seborreicas como indicadores de malignidades subjacentes.

Acantose nigricans, conhecida por suas ligações com problemas metabólicos como obesidade, diabetes e síndrome metabólica, mostra prevalência altamente variável na literatura, de 4,5% a 74%.<sup>11-14</sup> Essa variação pode resultar de diferentes populações de estudo, critérios diagnósticos ou condições metabólicas associadas.

Em comparação com estudos existentes, as descobertas do presente estudo indicam menor prevalência de acantose nigricans (10,7%). Bahadursingh et al. relataram prevalência de 52,7% em 311 pacientes com diabetes tipo 2;<sup>13</sup> na presente coorte, apenas 37,5% dos pacientes com acantose nigricans tinham diabetes concomitante. Do mesmo modo, o estudo de Garcia-Hidalgo et al.<sup>14</sup> detectou acantose nigricans em 29,4% de 156 pacientes obesos, taxa notavelmente maior do que os 19,2% encontrados no presente estudo com população de pacientes semelhante. Essas disparidades podem ser influenciadas pela diversidade étnica, gravidade da obesidade, controle glicêmico e sensibilidade diagnóstica, enfatizando a dinâmica complexa entre acantose nigricans e saúde metabólica.

O presente estudo também detalhou a distribuição anatômica, observando mais frequentemente a região inguinal,

que se alinha com a tendência da condição de aparecer em dobras cutâneas. Essa observação aponta para a necessidade de estudos mais detalhados sobre sua topografia em diferentes demografias.

Além disso, enquanto Brown et al.<sup>12</sup> encontraram forte associação entre acantose nigricans maligna e carcinoma gástrico (55% dos casos), os achados do presente estudo indicam maior associação com câncer colorretal (68,7%), seguido por adenocarcinoma gástrico (18,7%). Essas discrepâncias podem ser influenciadas por fatores genéticos, ambientais ou dietéticos e prevalência regional de câncer. Os dados do presente estudo, juntamente com os de Brown et al., ressaltam o potencial da acantose nigricans como marcador paraneoplásico, particularmente para detectar câncer GI precoce.

Os presentes resultados também corroboram a literatura sobre a associação entre ictiose adquirida e adenocarcinoma gástrico, com a maioria dos presentes casos ligados a esse tipo de câncer, reforçando as observações feitas por Pérez et al. e Saldana et al.<sup>15,16</sup> Essa ligação recorrente na literatura e o presente estudo sugerem que, quando a ictiose adquirida é diagnosticada, especialmente na ausência de outras causas típicas, deve-se considerar avaliação completa para adenocarcinoma gástrico.

A relação entre hipertricose lanuginosa e malignidade é igualmente intrigante. Uma revisão de relatos de casos indicou que, de 64 pacientes com hipertricose lanuginosa adquirida, adenocarcinoma colorretal estava presente em 17 pacientes, e adenocarcinoma pancreático foi observado em um paciente.<sup>17</sup> Esse padrão de associação é refletido no presente estudo, no qual 50% dos pacientes com hipertricose lanuginosa adquirida apresentaram adenocarcinoma de cólon. A associação consistente entre certas condições dermatológicas raras e malignidades GI específicas, como observado neste estudo e apoiado pela literatura, sugere conexão significativa e não aleatória, com implicações diagnósticas.

Embora os mecanismos exatos dessas associações permaneçam obscuros, a uniformidade dos achados entre os estudos indica interação biológica que merece maior exploração. A presente pesquisa apoia o potencial dessas condições dermatológicas como marcadores de cânceres GI. Os médicos devem estar cientes dessas ligações para permitir a avaliação e o tratamento oportunos de possíveis malignidades subjacentes, melhorando potencialmente os resultados dos pacientes por meio do diagnóstico precoce.

Os exames clínicos do presente estudo mostraram que 21,3% dos pacientes tinham apresentação generalizada de nevos rubi, com mais de dez lesões cada. Fatores como exposição química e imunossupressão causada por medicamentos (p. ex., ciclosporina) foram relatados como potencialmente indutores ou predisponentes ao desenvolvimento de nevos rubi.<sup>18</sup> De acordo com Corazza et al., nevos rubi foram encontrados em 15,5% dos pacientes com melanoma e 14,4% dos pacientes com malignidades cutâneas não melanoma, mostrando associação estatisticamente significativa.<sup>18</sup> Embora estudos anteriores tenham observado maior incidência de nevos rubi disseminados em indivíduos mais velhos, do sexo masculino e aqueles com imunossupressão,<sup>18,19</sup> os achados do presente estudo particularmente destacam prevalência significativa em pacientes



mais velhos. Mais pesquisas são necessárias para determinar se nevos rubi disseminados podem atuar como indicadores de malignidade, especialmente em relação a malignidades não cutâneas.

### Infecções e malignidades gastrintestinais

O presente estudo destaca incidência significativa de enfermidades fúngicas, notavelmente *tinea pedis*/onicomicose e candidíase oral, em indivíduos com neoplasias GI. Notavelmente, a prevalência de onicomicose nesse grupo de estudo excede significativamente a média global de aproximadamente 5,5%,<sup>20</sup> possivelmente por fatores como idade, variáveis sociodemográficas, autocuidado reduzido e imunossupressão relacionada à malignidade.

Comparativamente, enquanto Perea et al. relataram prevalência de *tinea pedis* na comunidade de 2,9%,<sup>21</sup> os achados do presente estudo indicam prevalência muito maior de 62% nessa coorte, sugerindo aumento acentuado nos indivíduos do presente estudo. Entretanto, a prevalência de *tinea cruris* no presente estudo foi de aproximadamente 4%, o que é consistente com as taxas da população em geral.

Para pitiríase versicolor, a taxa de incidência observada no presente estudo de 2% em pacientes com malignidade se alinha com a faixa mais ampla de 0,8% a 5% relatada na literatura.<sup>22,23</sup>

Em relação à candidíase oral, que ocorre em 20% a 40% dos indivíduos submetidos à quimioterapia,<sup>24-26</sup> o presente estudo encontrou taxa de incidência semelhante de 34,7%. Esses achados enfatizam o risco aumentado de complicações infecciosas em pacientes imunocomprometidos e destacam a necessidade de estratégias profiláticas e terapêuticas eficazes para controlar infecções fúngicas neste grupo vulnerável.

Herpes-zóster foi observado em 6,7% dos pacientes deste estudo, taxa maior do que a incidência geral da comunidade de 4,8%, porém menor do que a prevalência de 11,7% em pacientes com câncer, indicando variabilidade potencial influenciada pelos tipos de câncer.<sup>27</sup> Pesquisas em andamento, incluindo metanálise mostrando risco relativo de 1,42 (IC95%: 1,18-1,71) para o desenvolvimento de câncer em um ano após o episódio de herpes-zóster, sugerem possível ligação entre o herpes-zóster e o desenvolvimento subsequente de câncer.<sup>28</sup> Além disso, 5,3% dos pacientes apresentaram herpes-zóster dois anos antes do diagnóstico de câncer, destacando seu papel potencial como indicador precoce de malignidade não diagnosticada e enfatizando a necessidade de avaliação clínica vigilante nesses pacientes.

### Achados capilares

Alopecia androgenética surgiu como o achado mais comum relacionado ao cabelo no presente estudo, alinhando-se com sua prevalência conhecida na população em geral. Eflúvio anágeno, perda capilar rápida e difusa desencadeada pela quimioterapia, foi outro foco da presente pesquisa. Normalmente se desenvolvendo de dias a semanas após o início do tratamento citotóxico, o eflúvio anágeno afeta cerca de 65% dos pacientes submetidos à quimioterapia, enfatizando seu impacto significativo.<sup>29</sup>

Curiosamente, o presente estudo registrou incidência menor de eflúvio anágeno em 25,9%, muito menor do que a taxa comumente relatada. Essa diferença notável pode ser atribuída a diversos fatores, incluindo o tipo e a dosagem dos agentes quimioterápicos, a variedade de cânceres tratados, diferenças nos regimes de quimioterapia, predisposições genéticas e o uso de terapias mais novas e direcionadas que tendem a ter diferentes perfis de efeitos colaterais.

Essa discrepância enfatiza a necessidade de considerar fatores individuais no tratamento e aconselhamento de pacientes submetidos à quimioterapia. Ela mostra que, embora o eflúvio anágeno seja uma grande preocupação, sua gravidade e probabilidade podem variar significativamente entre os indivíduos.

Mais estudos são necessários para entender melhor os preditores do eflúvio anágeno e elaborar estratégias eficazes para aliviar esse efeito colateral angustiante. A presente pesquisa fornece informações adicionais sobre a frequência e as características do eflúvio anágeno em um grupo específico de pacientes, potencialmente auxiliando no desenvolvimento de abordagens preventivas e terapêuticas para melhorar a qualidade de vida do paciente durante a quimioterapia.

### Conclusão

O presente estudo ressalta o papel crítico das manifestações dermatológicas como indicadores potenciais de malignidades GI, enfatizando a importância da detecção precoce do câncer e da melhora no tratamento das condições cutâneas. Ao destacar a correlação entre sintomas dermatológicos, como prurido, xerose, ceratose seborreica e acantose nigricans, e malignidades subjacentes, os achados do presente estudo defendem a triagem dermatológica de rotina como parte integrante do atendimento abrangente ao paciente. Essa abordagem visa desenvolver o diagnóstico precoce e melhorar o tratamento geral e a qualidade de vida de pacientes com câncer GI, reforçando a necessidade de avaliação dermatológica em protocolos oncológicos.

### Suporte financeiro

Nenhum.

### Contribuição dos autores

Burcu Aydemir Demirci: Concepção; planejamento; supervisão; financiamento e equipamento; obtenção e entrada de dados; análise e interpretação; pesquisa bibliográfica; elaboração e redação do manuscrito.

Deniz Aksu Arica: Concepção; planejamento; supervisão; financiamento e equipamento; obtenção e entrada de dados; análise e interpretação; pesquisa bibliográfica; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Leyla Baykal Selcuk: Financiamento e equipamento; obtenção e entrada de dados; análise e interpretação; pesquisa bibliográfica; revisão crítica do manuscrito.

Evren Fidan: Supervisão; financiamento e equipamento; obtenção e entrada de dados; análise e interpretação.

Ali Güner: Concepção; planejamento; supervisão; financiamento e equipamento; obtenção e entrada de dados; análise e interpretação; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Savaş Yaylı: Supervisão.

İbrahim Etem Arıca: Planejamento; pesquisa bibliográfica.

## Conflito de interesses

Nenhum.

## Referências

1. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, et al. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*. 2020;159:335–49, e15.
2. Kleyn CE, Lai-Cheong JE, Bell HK. Cutaneous manifestations of internal malignancy: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7:71–84.
3. Alter M, Mengoni M, Gaffal E. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18:456–69.
4. Pavay RA, Kambil SM, Bhat RM. Dermatological adverse reactions to cancer chemotherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015;81:434.
5. Deutsch A, Leboeuf NR, Lacouture ME, McLellan BN. Dermatologic adverse events of systemic anticancer therapies: cytotoxic chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40:485–500.
6. Habel LA, Ray GT, Silverberg MJ, Horberg MA, Yawn BP, Castillo AL, et al. The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22:82–90.
7. Rowe B, Yosipovitch G. Malignancy-associated pruritus. *Eur J Pain*. 2016;20:19–23.
8. Larson VA, Tang O, Ständer S, Kang S, Kwatra SG. Association between itch and cancer in 16,925 patients with pruritus: Experience at a tertiary care center. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:931–7.
9. Kiliç A, Gül U, Soylu S. Skin findings in internal malignant diseases. *Int J Dermatol*. 2007;46:1055–60.
10. Fink AM, Filz D, Krajnik G, Jurecka W, Ludwig H, Steiner A. Seborrheic keratoses in patients with internal malignancies: a case-control study with prospective accrual of patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:1316–9.
11. Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:1–19, quiz 20–2.
12. Brown J, Winkelmann RK. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1968;47:33–51.
13. Bahadursingh S, Mungalsingh C, Seemungal T, Teelucksingh S. Acanthosis nigricans in type 2 diabetes: prevalence, correlates and potential as a simple clinical screening tool - a cross-sectional study in the Caribbean. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:77.
14. García-Hidalgo L, Orozco-Topete R, Gonzalez-Barranco J, Villa AR, Dalman JJ, Ortiz-Pedroza G. Dermatoses in 156 obese adults. *Obes Res*. 1999;7:299–302.
15. Pila Pérez R, Pila Peláez R, Guerra Rodríguez C, Félix León J. [Acquired ichthyosis caused by gastric neoplasm Report of the first case in Cuba]. *Rev Esp Enferm Dig*. 1992;82:369–70.
16. Saldaña M, Montes de Oca G, Tirado-Sánchez A, Mercadillo P, Arellano-Mendoza MI. Acquired ichthyosis associated with gastric adenocarcinoma. *Int J Dermatol*. 2018;57:713–4.
17. Slee PH, van der Waal RI, Schagen van Leeuwen JH, Tupker RA, Timmer R, Seldenrijk CA, et al. Paraneoplastic hypertrichosis lanuginosa acquisita: uncommon or overlooked? *Br J Dermatol*. 2007;157:1087–92.
18. Corazza M, Dika E, Maietti E, Musmeci D, Patrizi A, Borghi A. Eruptive cherry angiomas and skin melanoma: a fortuitous association? *Melanoma Res*. 2019;29:313–7.
19. Borghi A, Minghetti S, Battaglia Y, Corazza M. Predisposing factors for eruptive cherry angiomas: new insights from an observational study. *Int J Dermatol*. 2016;55:e598–600.
20. Gupta AK, Versteeg SG, Shear NH. Onychomycosis in the 21st century: an update on diagnosis, epidemiology, and treatment. *J Cutan Med Surg*. 2017;21:525–39.
21. Perea S, Ramos MJ, Garau M, Gonzalez A, Noriega AR, del Palacio A. Prevalence and risk factors of tinea unguium and tinea pedis in the general population in Spain. *J Clin Microbiol*. 2000;38:3226–30.
22. Ingordo V, Naldi L, Colecchia B, Licci N. Prevalence of pityriasis versicolor in young Italian sailors. *Br J Dermatol*. 2003;149:1270–2.
23. Faergemann J, Fredriksson T. Tinea versicolor with regard to seborrheic dermatitis An epidemiological investigation. *Arch Dermatol*. 1979;115:966–8.
24. Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, Ariyawardana A, D'Amato-Palumbo S, Fischer DJ, et al., Fungal Infections Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2010;18:985–92.
25. Diaz PI, Hong BY, Dupuy AK, Choquette L, Thompson A, Salner AL, et al. Integrated analysis of clinical and microbiome risk factors associated with the development of oral candidiasis during cancer chemotherapy. *J Fungi (Basel)*. 2019;5:49.
26. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:400–22.
27. Chen SY, Suaya JA, Li Q, Galindo CM, Misurski D, Burstin S, et al. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection*. 2014;42:325–34.
28. Schmidt SA, Mor A, Schønheyder HC, Sørensen HT, Dekkers OM, Cronin-Fenton D. Herpes zoster as a marker of occult cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2017;74:215–35.
29. Freitas-Martinez A, Shapiro J, Goldfarb S, Nangia J, Jimenez JJ, Paus R, et al. Hair disorders in patients with cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1179–96.



## ARTIGO ORIGINAL

## Avaliação dos achados dermatoscópicos em pacientes com carcinoma espinocelular cutâneo de acordo com o subtipo histopatológico e morfologia da lesão<sup>☆,☆☆</sup>



Mustafa Ürün <sup>a,\*</sup>, Yıldız Gürsel Ürün <sup>a</sup>, Ömer Faruk Elmas <sup>b</sup> e Nuray Can <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Dermatologia, Faculty of Medicine, Trakya University, Edirne, Turquia

<sup>b</sup> Departamento de Dermatologia, Medicana International Istanbul Hospital, İstanbul, Turquia

<sup>c</sup> Departamento de Patologia, Faculty of Medicine, Trakya University, Edirne, Turquia

Recebido em 21 de julho de 2024; aceito em 23 de setembro de 2024

### PALAVRAS-CHAVE

Carcinoma de células escamosas;  
Ceratoacantoma;  
Dermatoscopia;  
Doença de Bowen

### Resumo

**Fundamentos:** O carcinoma de células escamosas ou espinocelular cutâneo (CECc) inclui CECc *in situ* (doença de Bowen [DB]) e CECc invasivo. Em contraste, o ceratoacantoma (KA) é um CECc bem diferenciado com tendência à autorresolução. A dermatoscopia auxilia na avaliação de alterações vasculares e do padrão de queratinização para diagnosticar e rastrear a invasão do CECc.

**Objetivos:** Examinar os achados dermatoscópicos do CECc de acordo com a diferenciação histopatológica e as características morfológicas clínicas.

**Métodos:** Imagens clínicas e dermatoscópicas de 118 CECc foram examinadas retrospectivamente.

**Resultados:** Comparado a outros subtipos de CECc, a DB apresentou-se mais frequentemente com pigmentação ( $p=0,028$ ) e um padrão vascular aglomerado ( $p=0,042$ ) ou serpiginoso ( $p=0,006$ ). Tampões centrais de queratina foram mais comuns em CECcs invasivos bem diferenciados ( $p=0,021$ ), enquanto círculos brancos ao redor dos folículos ( $p<0,001$ ), ulceração/sangramento ( $p=0,001$ ) e fundo vermelho ( $p=0,004$ ) foram observados mais frequentemente em CECcs invasivos mal diferenciados. Tampões centrais de queratina (87,5%) e padrão vascular ramificado (75%) foram observados em pacientes com KA nodular, ambos estatisticamente mais frequentes do que em CECc invasivo ( $p<0,001$ ,  $p=0,040$ , respectivamente). Halos brancos ao redor dos vasos ( $p=0,004$ ) e padrão vascular aglomerado ( $p=0,037$ ) foram mais comuns em CECc invasivos nodulares em comparação com KA nodular.

**Limitações do estudo:** O número de lesões examinadas nos subgrupos foi relativamente pequeno.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.09.005>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Ürün M, Ürün YG, Elmas ÖF, Can N. Evaluation of dermoscopic findings in patients with cutaneous squamous cell carcinoma according to histopathological subtype and lesion morphology. An Bras Dermatol. 2025;100:101091.

<sup>☆☆</sup> Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, University Hospital, Trakya University, Edirne, Turquia.

\* Autor para correspondência.

E-mail: mustafaurun@trakya.edu.tr (M. Ürün).

**Conclusões:** A dermatoscopia auxilia na distinção entre CECcs invasivos bem diferenciados e CECcs invasivos mal diferenciados, na diferenciação entre KA nodular e CECc invasivo nodular e no diagnóstico da DB. Mais estudos são necessários para identificar achados dermatoscópicos que possam distinguir o CECc invasivo moderadamente diferenciado de outros CECcs invasivos. © 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 carcinoma de células escamosas ou espinocelular cutâneo (CECc) é responsável por 20% a 30% das neoplasias malignas de pele não melanoma.<sup>1</sup> O CECc abrange um amplo espectro de lesões clínicas que variam em termos de atipia celular e displasia, desde lesões precursoras a CECc *in situ* e CECc invasivo.<sup>2</sup> Há três subtipos principais de CECc: doença de Bowen (DB), ceratoacantoma (KA) e CECc invasivo.<sup>3</sup>

Os achados dermatoscópicos da DB (ou seja, CECc *in situ*) incluem um fundo rosa ou pigmentado acompanhado por vasos glomerulares aglomerados e vasos pontilhados, escamas branco-amareladas e erosão.<sup>4</sup> O KA compartilha características clínicas e histopatológicas comuns com o CECc bem diferenciado.<sup>5</sup> O KA raramente se transforma em CECc invasivo e, portanto, seu diagnóstico preciso evita o tratamento excessivo.<sup>6</sup>

O CECc invasivo tem sinais dermatoscópicos específicos relacionados à sua diferenciação e profundidade de invasão.<sup>7</sup> As estruturas dermatoscópicas vistas no CECc podem ser resumidas da seguinte maneira: 1) queratina, central ou não, 2) estruturas vasculares, 3) ulceração e 4) áreas brancas sem estrutura.<sup>8</sup> À medida que o CECc invasivo se torna indiferenciado, as estruturas de queratina desaparecem, um padrão polimórfico de vasos lineares cobre a lesão e surge ulceração.<sup>9</sup> A indiferenciação histopatológica é importante fator de risco na agressividade do CECc e no risco de recidiva.<sup>3,10</sup> O diagnóstico diferencial precoce das variantes do CECc é especialmente importante, considerando o potencial metastático do CECc invasivo.<sup>11</sup>

O presente estudo teve como objetivo examinar os achados dermatoscópicos em casos de CECc invasivo com grau de diferenciação histopatológica variado, bem como comparar os achados dermatoscópicos de acordo com diferentes características morfológicas em pacientes com CECc e avaliar os achados dermatoscópicos de pacientes apresentando CECc invasivo nodular em comparação com aqueles de pacientes com KA. O objetivo também incluiu contribuir com a literatura revisando os achados dermatoscópicos da DB.

## Métodos

### Declaração de ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Clínica Não Intervencionista da Faculdade de Medicina, Universidade Trakya (2023/479).

### Pacientes

Este estudo transversal retrospectivo examinou os registros de 118 pacientes de janeiro de 2019 a julho de 2024 no ambulatório de doenças dermatológicas e venéreas da Trakya University. O estudo incluiu pacientes que tinham diagnóstico histopatológico de CECc invasivo, DB ou KA após excisão cirúrgica completa do tumor, que tinham fotografias macroscópicas e dermatoscó-

picas de alta qualidade e dados sociodemográficos e clínicos disponíveis.

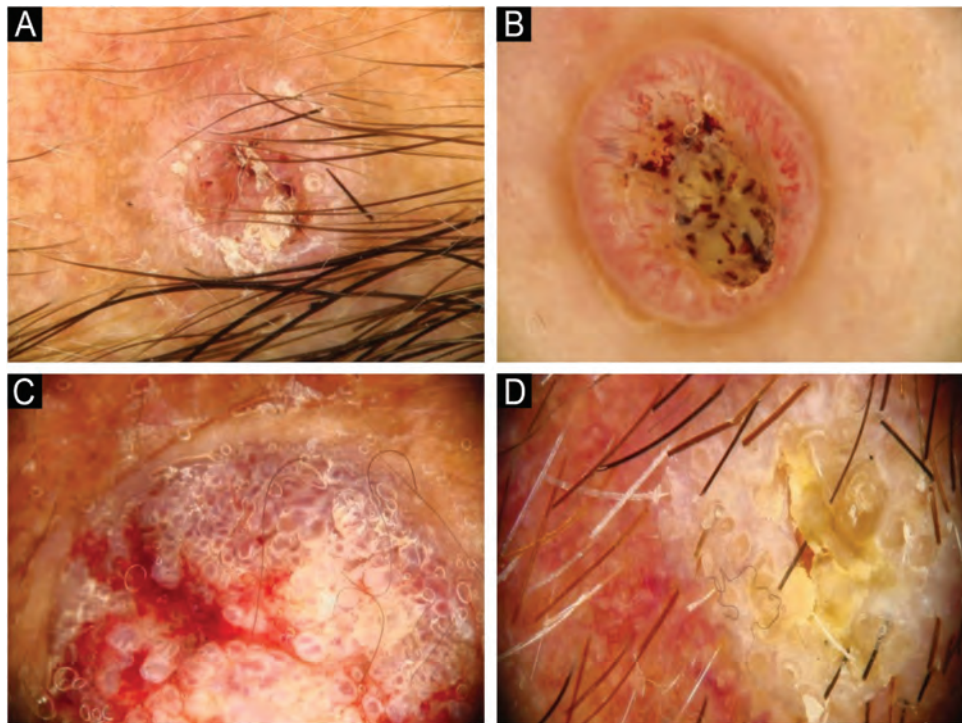
As características sociodemográficas dos pacientes (idade, gênero, histórico de CEC, fototipo de Fitzpatrick), características clínicas (presença de múltiplas ceratoses actínicas, duração da lesão, localização da lesão em área exposta ao sol ou protegida)<sup>12</sup> e diagnóstico histopatológico (CECc bem diferenciado, CECc moderadamente diferenciado, CECc pouco diferenciado, DB ou KA) foram registrados por um membro da equipe de pesquisa (M.Ü.). O mesmo pesquisador avaliou imagens macroscópicas para características morfológicas da lesão (pápula/placa eritematosa, pápula/placa hiperkeratótica, nódulo hiperkeratótico, tumor, pápula/placa ulcerada e nódulo ulcerado) e classificou as lesões como planas ou elevadas após avaliar suas características clínicas. Fotografias macroscópicas foram coletadas do arquivo de imagens da clínica. Pacientes que tinham CECc invasivo e KA com morfologia nodular foram avaliados em subgrupos separados. Como a ulceração é rara em KA, lesões nodulares ulceradas não foram avaliadas. A classificação histopatológica foi feita de acordo com os critérios diagnósticos definidos pela OMS em 2024 (N.C).<sup>13</sup>

## Dermatoscopia

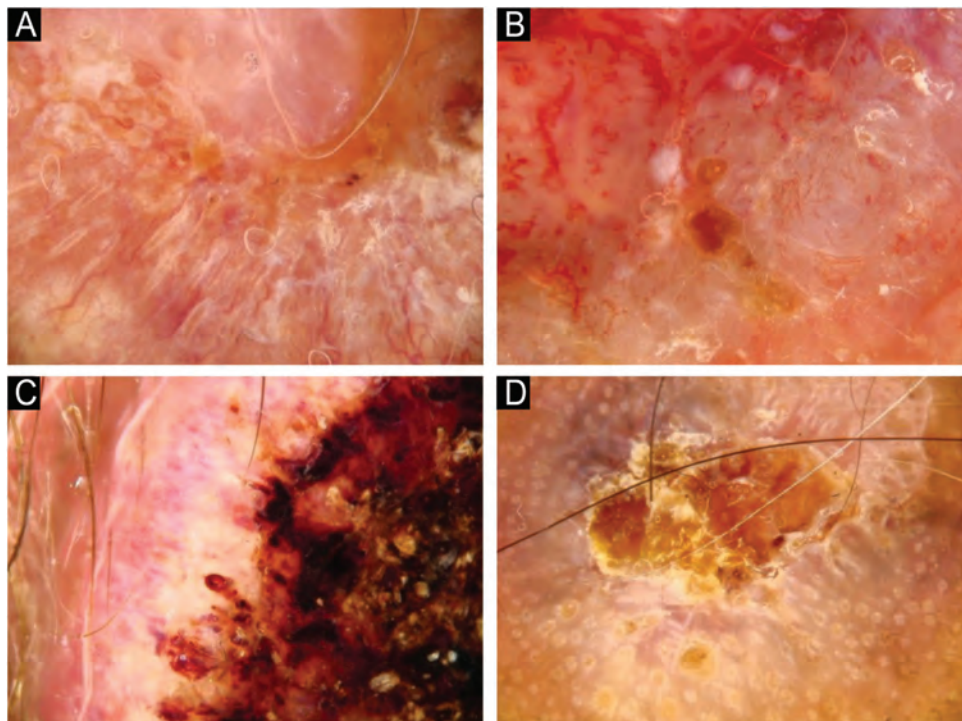
As imagens dermatoscópicas foram obtidas utilizando lentes 20× e um sistema de dermatoscopia com base na plataforma FotoFinder (FotoFinder Systems GmbH, Alemanha). Todas as imagens foram obtidas por dermatoscopia de contato com álcool gel ou gel de ultrassom em pacientes com lesões altamente elevadas. A avaliação das imagens dermatoscópicas foi realizada de maneira independente por dois pesquisadores (Y.G.Ü e Ö.F.E), ambos cegos para as informações clínicas e diagnósticos histopatológicos dos pacientes. As imagens dermatoscópicas foram recuperadas do banco de dados do sistema de videodermatoscopia digital da clínica.

Utilizando os parâmetros especificados por Sgouros et al. e Rosendahl et al.,<sup>3,8</sup> as imagens dermatoscópicas foram avaliadas sob os seguintes aspectos principais: 1) características da queratinização (escamas, tampão central de queratina, halos brancos ao redor dos vasos, círculos brancos, massas brancas, linhas brancas, massas/pontos brancos, áreas brancas sem estrutura e rosetas; figs. 1 e 2); 2) solução de continuidade epidérmica e dérmica (ulceração/sangramento, erosão e pontos hemorrágicos); e 3) cor de fundo (branco, rosa, vermelho ou misto). Além disso, os vasos foram classificados em maior detalhe de acordo com 1) padrão vascular (monomorfo, polimorfo, sem padrão vascular claro); 2) estruturas vasculares (pontos, torrões, linhas; figs. 3 e 4); e 3) padrão vascular (aleatório, aglomerado, serpiginoso, linear, centralizado, radial, reticular, ramificado; figs. 5 e 6). As estruturas vasculares lineares foram avaliadas como retas, em alça, curvas, serpiginosas, helicoidais ou enoveladas (figs. 3 e 4).<sup>14</sup> Os termos dermatoscópicos utilizados são baseados no estudo de Kittler et al.<sup>15</sup>





**Figura 1** Características dermatoscópicas da queratinização no carcinoma espinocelular cutâneo. (A) Crosta/escama de queratina. (B) Tampão central de queratina. (C) Halos brancos ao redor dos vasos. (D) Círculos brancos ao redor dos folículos.

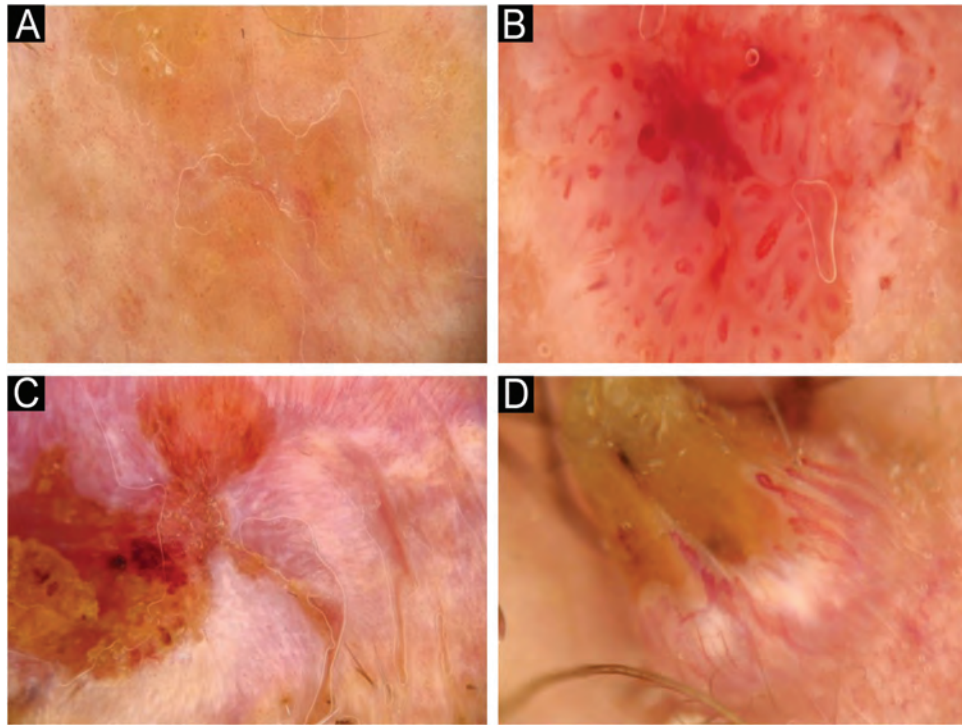


**Figura 2** Características dermatoscópicas da queratinização no carcinoma espinocelular cutâneo. (A) Linhas brancas. (B) Torções/pontos brancos. (C) Áreas brancas sem estrutura. (D) Rosetas.

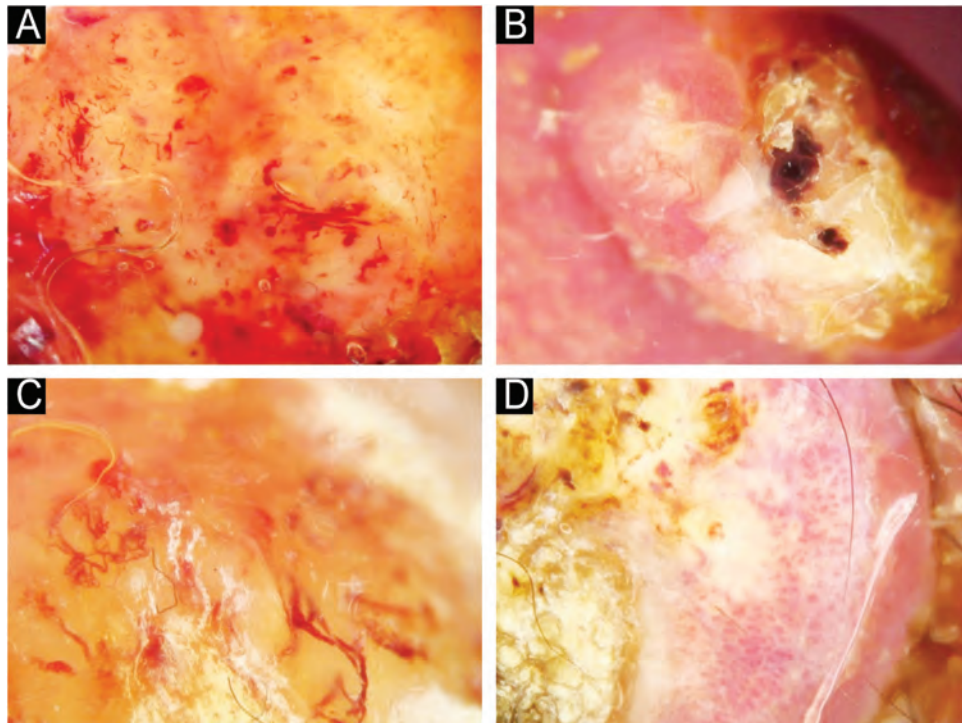
### Análise estatística

Os dados obtidos no estudo foram analisados usando o programa IBM SPSS Statistics versão 21. Frequência, porcentagem,

média e desvio padrão foram usados como métodos estatísticos descritivos na análise de dados. A concordância dos achados dermatoscópicos identificados pelos dois médicos foi avaliada usando a estatística Kappa de Cohen. Os achados dermatos-

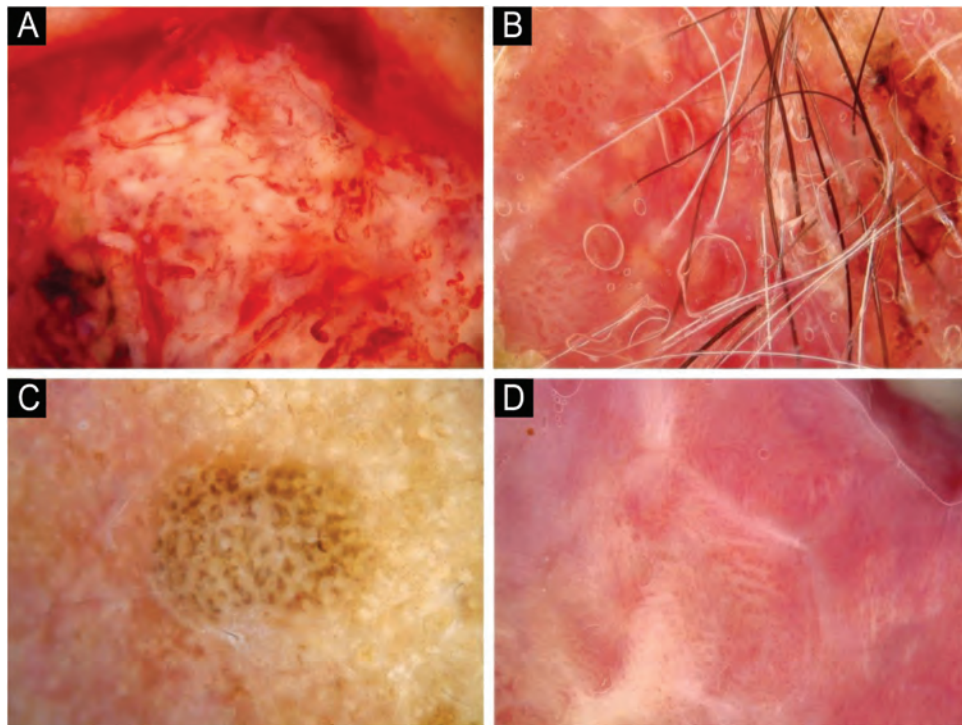


**Figura 3** Estruturas vasculares no carcinoma espinocelular cutâneo. (A) Pontos. (B) Torrões. (C) Linhas retas. (D) Linhas em alça.

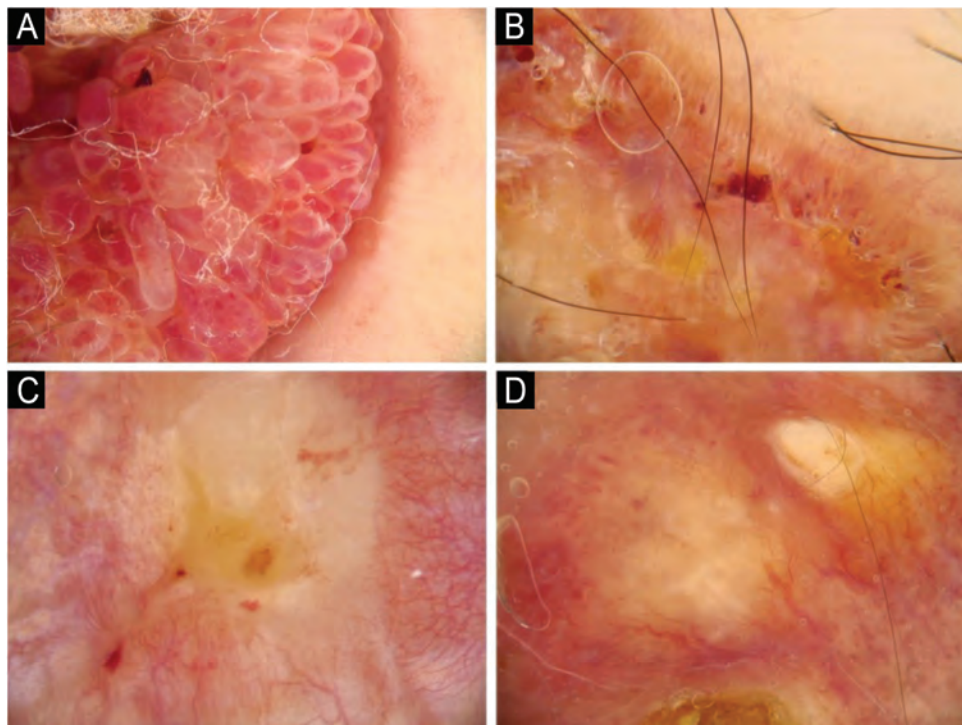


**Figura 4** Estruturas vasculares no carcinoma espinocelular cutâneo. (A) Linhas curvas. (B) Linhas serpiginosas. (C) Linhas helicoidais. (D) Linhas enoveladas.





**Figura 5** Padrão vascular na dermoscopia. (A) Aleatório. (B) Aglomerado. (C) Serpiginoso. (D) Linear.



**Figura 6** Padrão vascular na dermoscopia. (A) Centralizado. (B) Radial. (C) Reticular. (D) Ramificado.

**Tabela 1** Características demográficas, clínicas e diagnósticos histopatológicos de pacientes com carcinoma espinocelular cutâneo

	n = 118
Idade (anos), média $\pm$ DP (variação)	69,05 $\pm$ 11,92 (42–90)
Gênero, n (%)	
Masculino	79 (66,9)
Feminino	39 (33,1)
Duração da lesão (meses), média $\pm$ DP (variação)	14,78 $\pm$ 29,53 (1–240)
História anterior de CEC, n (%)	21 (17,8)
Ceratose actínicas múltiplas <sup>a</sup> , n (%)	45 (38,1)
Fototipo de Fitzpatrick, n (%)	
II	49 (41,5)
III	56 (47,5)
IV	13 (11,0)
Localização, n (%)	
Cabeça e pescoço	102 (86,4)
Membros superiores	10 (8,5)
Tronco	4 (3,4)
Membros inferiores	2 (1,7)
Localização da lesão, n (%) <sup>b</sup>	
Exposta ao sol	106 (89,8)
Protegida do sol	12 (10,2)
Subtipo histopatológico, n (%)	
CECc bem diferenciado	50 (42,4)
CECc moderadamente diferenciado	19 (16,1)
CECc pouco diferenciado	16 (13,6)
Doença de Bowen	10 (8,5)
Ceratoacantoma	23 (19,4)

CECc, carcinoma espinocelular cutâneo.

<sup>a</sup> Pacientes com ceratose actínicas múltiplas diagnosticadas clínica e dermatoscopicamente no momento do diagnóstico de CEC cutâneo.

<sup>b</sup> De acordo com o estudo de Morelló-Vicente et al.<sup>12</sup>

cópicos mostraram alta concordância intra-avaliador e foram comparados com os achados histopatológicos usando os testes Qui-quadrado e exato de Fisher. Valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## Resultados

### Características demográficas e clínicas dos pacientes

A média de idade dos pacientes foi de 69,05  $\pm$  11,92 anos, e a proporção masculinos:femininos foi de 2:1. A maioria das lesões estava localizada na região da cabeça e pescoço ( $n = 102$ ; 86,4%). Lesões múltiplas de ceratose actínica foram detectadas em 38,1% ( $n = 45$ ) dos pacientes no momento do diagnóstico. A classificação histopatológica foi CECc bem diferenciado em 50 pacientes (42,2%), CECc moderadamente diferenciado em 19 pacientes (16,1%), CECc pouco diferenciado em 16 pacientes (13,6%), DB em 10 pacientes (8,5%) e KA em 23 pacientes (19,5%; tabela 1).

Quando as características morfológicas determinadas pela análise da imagem clínica foram correlacionadas como o subtipo histopatológico, observou-se que os CECcs bem diferenciados mais comumente se apresentavam como pápulas/placas hiperkeratóticas ( $n = 29$ ; 58%), CECcs pouco diferenciados como pápulas/placas e nódulos ulcerados ( $n = 6$ ; 37,5%), DB como

pápulas/placas eritematosas ( $n = 8$ ; 80%) e KA como nódulos hiperkeratóticos ( $n = 16$ ; 69,5%; ver tabela suplementar 1).

### Características dermatoscópicas

Houve concordância completa entre as avaliações dos dois médicos para os parâmetros de pigmentação dermatoscópica, vasos ausentes, ulceração/sangramento, erosão, pontos hemorrágicos e fundo rosa ( $\kappa = 1,000$ ;  $p < 0,001$ ). Também houve alta concordância para todas as outras características dermatoscópicas ( $p < 0,001$  para todos os parâmetros, exceto padrão vascular linear,  $p = 0,003$ ; ver tabela suplementar 2).

Os achados dermatoscópicos mais comuns no CECc incluíram crosta/escama de queratina (78,9%), estruturas vasculares lineares serpiginosas (74,5%), padrão vascular aleatório (67,7%), torrões/pontos brancos (66,1%), áreas brancas sem estrutura (65,2%) e pontos hemorrágicos (63,5%; tabela suplementar 3). A distribuição dos achados dermatoscópicos em CECc invasivo, DB e KA é mostrada na tabela 2. Pigmentação observada na dermatoscopia foi mais comum em pacientes com DB do que em pacientes com CECc invasivo e KA ( $p = 0,028$ ). Estruturas vasculares serpiginosas lineares foram detectadas com mais frequência em CECc invasivo e DB do que em KA ( $p = 0,028$ ). O padrão vascular linear enovelado foi mais comum em DB ( $p = 0,032$ ). Padrões vasculares aglomerados e serpiginosos também foram detectados com mais frequência em DB do que em CECc invasivo e KA ( $p = 0,042$  e  $p = 0,006$ , respectivamente). O tampão central



**Tabela 2** Distribuição dos achados dermatoscópicos no carcinoma espinocelular cutâneo invasivo, doença de Bowen e ceratoacantoma

Achados dermatoscópicos	CECc invasivo (n = 85) n (%)	Doença de Bowen (n = 10) n (%)	Ceratoacantoma (n = 23) n (%)	Fisher <sup>a</sup> n (%)	p-valor <sup>a</sup> n (%)
<i>Pigmentação observada na dermatoscopia</i>	4 (4,8)	3 (30,0)	1 (4,3)	6,486	<b>0,028</b>
<i>Padrão vascular</i>					
Ausente	12 (14,1)	1 (10,0)	8 (34,7)	2,232	0,345
Monomórfico	31 (36,5)	5 (50,0)	7 (30,5)	1,418	0,481
Polimórfico	42 (49,4)	4 (40,0)	8 (34,8)	1,693	0,416
<i>Estruturas vasculares</i>					
<i>Pontos</i>					
Torrões	46 (54,1)	8 (80,0)	12 (52,2)	2,408	0,293
Linhas retas	23 (27,1)	3 (30,0)	5 (21,7)	0,421	0,885
Linhas em alça	30 (35,3)	2 (20,0)	5 (21,7)	1,959	0,409
Linhas curvas	51 (60,0)	5 (50,0)	8 (34,8)	4,699	0,097
Linhas serpiginosas	30 (35,3)	1 (10,0)	4 (17,4)	4,437	0,119
Linhas helicoidais	68 (80,0)	8 (80,0)	12 (52,2)	6,929	<b>0,028</b>
Linhas enoveladas	34 (40,0)	7 (70,0)	5 (21,7)	6,791	<b>0,032</b>
<i>Padrão vascular</i>					
Aleatório	58 (68,2)	7 (70,0)	15 (65,2)	0,180	0,946
Aglomerado	15 (16,5)	4 (40,0)	1 (4,3)	6,049	<b>0,042</b>
Serpiginoso	5 (5,9)	4 (40,0)	2 (8,7)	8,772	<b>0,006</b>
Linear	9 (10,6)	– (0,0)	2 (8,7)	0,467	0,891
Central	4 (4,7)	1 (10,0)	1 (10,0)	1,649	0,509
Radial	32 (37,6)	1 (10,0)	4 (17,4)	3,033	0,221
Reticular	6 (7,1)	– (0,0)	– (0,0)	1,412	0,486
Ramificado	29 (34,1)	– (0,0)	12 (52,1)	5,425	0,065
<i>Características da queratinização</i>					
Crosta/escama de queratina	65 (76,4)	7 (70,0)	21 (91,4)	0,851	0,676
Tampão central de queratina	29 (34,1)	1 (10,0)	18 (78,5)	18,557	<b>&lt; 0,001</b>
Halos brancos ao redor dos vasos	24 (28,2)	3 (30,0)	6 (26,1)	0,163	1,000
Círculos brancos ao redor dos folículos	27 (31,8)	2 (20,0)	5 (21,7)	1,271	0,153
Linhas brancas	36 (42,4)	2 (20,0)	8 (34,8)	1,995	0,423
Torrões/pontos brancos	60 (70,6)	5 (50,0)	13 (56,5)	2,984	0,246
Áreas brancas sem estrutura	60 (70,6)	3 (30,0)	14 (60,9)	6,404	<b>0,039</b>
Rosetas	19 (22,4)	– (0,0)	3 (13,0)	2,600	0,294
Ulceração/sangramento	34 (40,0)	– (0,0)	2 (8,7)	13,801	<b>&lt; 0,001</b>
Erosão	24 (28,2)	3 (30,0)	2 (8,7)	3,519	0,165
Pontos hemorrágicos	58 (68,2)	4 (40,0)	13 (56,5)	3,239	0,205
<i>Cor de fundo</i>					
Branca	20 (23,6)	2 (20,0)	12 (47,8)	4,780	0,096
Rosa	10 (11,7)	2 (20,0)	2 (8,7)	1,098	0,648
Vermelha	10 (11,7)	2 (20,0)	1 (4,3)	1,993	0,317
Mista	45 (53,0)	4 (40,0)	8 (34,8)	1,744	0,444

<sup>a</sup> Teste exato de Fisher e teste qui-quadrado de Pearson. Resultados estatisticamente significantes ( $p < 0,05$ ) mostrados em negrito.

de queratina foi detectado com mais frequência em KA do que em CECc invasivo e DB ( $p < 0,001$ ). Áreas brancas sem estrutura foram menos comuns em pacientes com DB do que em pacientes com CECc invasivo e KA ( $p = 0,039$ ). O achado dermatoscópico de ulceração/sangramento foi mais comum em CECc invasivo, e não foi observado em nenhum paciente com DB ( $p < 0,001$ ).

A comparação dos achados dermatoscópicos de acordo com a diferenciação histopatológica do CECc invasivo é mostrada na tabela 3. O tampão central de queratina foi mais comum em pacientes com CECcs bem diferenciados do que em pacientes com CECcs moderadamente e mal diferenciados ( $p = 0,021$ ). Círculos brancos ao redor dos folículos, ulceração/sangramento

e fundo vermelho foram achados dermatoscópicos significativamente mais comuns em CECcs mal diferenciados do que em outros subtipos histopatológicos de CECc invasivo ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,001$  e  $p = 0,004$ , respectivamente).

Com base em imagens macroscópicas e características clínicas, 20,3% das lesões eram planas. Quando as características dermatoscópicas foram comparadas entre lesões de CECc planas e elevadas, observou-se que pigmentação observada na dermatoscopia e ulceração/sangramento eram proeminentes em lesões planas ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,004$ , respectivamente), enquanto o tampão central de queratina era mais comum em lesões elevadas ( $p < 0,001$ ; tabela suplementar 4).

**Tabela 3** Distribuição dos achados dermatoscópicos no carcinoma espinocelular cutâneo invasivo de acordo com a diferenciação histopatológica

Achados Dermatoscópicos	Bem diferenciado (n = 50) n (%)	Moderadamente diferenciado (n = 19) n (%)	Pouco diferenciado (n = 16) n (%)	Fisher <sup>a</sup> n (%)	p-valor <sup>a</sup> n (%)
<i>Pigmentação observada na dermatoscopia</i>	2 (4,0)	1 (5,3)	1 (6,2)	4,250	0,111
<i>Padrão vascular</i>					
Ausente	8 (4,0)	3 (15,8)	1 (6,2)	0,309	0,947
Monomórfico	20 (40,0)	5 (26,3)	4 (25,0)	1,293	0,534
Polimórfico	22 (44,0)	11 (57,9)	11 (68,8)	2,710	0,582
<i>Estruturas vasculares</i>					
Pontos	25 (50,0)	11 (57,9)	10 (62,5)	0,905	0,630
Torrões	9 (18,0)	7 (36,8)	7 (43,8)	5,342	0,058
Linhas retas	13 (26,0)	10 (52,6)	7 (43,8)	4,906	0,079
Linhas em alça	29 (58,0)	11 (57,9)	11 (68,8)	0,633	0,786
Linhas curvas	14 (28,0)	9 (47,4)	7 (43,8)	2,879	0,250
Linhas serpiginosas	37 (74,0)	16 (84,2)	15 (93,8)	2,925	0,247
Linhas helicoidais	8 (16,0)	4 (21,1)	4 (25,0)	0,963	0,688
Linhas enoveladas	16 (32,0)	16 (47,4)	9 (56,3)	3,537	0,181
<i>Padrão vascular</i>					
Aleatório	31 (62,0)	15 (78,9)	12 (75,0)	2,241	0,324
Aglomerado	5 (10,0)	6 (31,6)	3 (18,8)	4,647	0,086
Serpiginoso	4 (8,0)	– (0,0)	1 (6,3)	1,295	0,698
Linear	4 (8,0)	2 (10,5)	3 (18,8)	1,706	0,427
Centrado	2 (4,0)	1 (5,3)	1 (6,3)	0,733	1,000
Radial	22 (44,0)	5 (26,3)	5 (31,3)	2,071	0,352
Reticular	3 (6,0)	2 (10,5)	1 (6,3)	0,783	0,840
Ramificado	15 (30,0)	9 (47,4)	5 (31,3)	1,921	0,437
<i>Características de queratinização</i>					
Crosta/escama de queratina	42 (84,0)	13 (68,5)	10 (62,5)	1,749	0,449
Tampão central de queratina	23 (46,0)	4 (21,1)	2 (12,5)	7,709	<b>0,021</b>
Halos brancos ao redor dos vasos	14 (28,0)	6 (31,6)	4 (25,0)	0,252	0,893
Círculos brancos ao redor dos folículos	9 (18,0)	6 (31,6)	12 (75,0)	18,170	<b>&lt; 0,001</b>
Linhas brancas	25 (50,0)	7 (36,8)	4 (25,0)	3,301	0,187
Torrões/pontos brancos	35 (68,0)	15 (78,9)	10 (62,5)	2,373	0,294
Áreas brancas sem estrutura	39 (78,0)	11 (57,9)	10 (62,5)	3,422	0,193
Rosetas	14 (28,0)	3 (15,8)	2 (12,5)	1,968	0,365
Ulceração/sangramento	15 (30,0)	6 (31,6)	13 (81,2)	13,587	<b>0,001</b>
Erosão	14 (28,0)	8 (42,1)	2 (12,5)	3,642	0,173
Pontos hemorrágicos	32 (64,0)	14 (73,7)	12 (75,0)	0,917	0,685
Cor de fundo					
Branca	14 (28,0)	5 (26,3)	1 (6,25)	1,505	0,535
Rosa	6 (12,0)	3 (15,8)	1 (6,25)	0,752	0,808
Vermelha	3 (6,0)	1 (5,3)	6 (37,5)	9,580	<b>0,004</b>
Mista	27 (54,0)	10 (52,6)	8 (50,0)	0,142	1,000

<sup>a</sup> Teste exato de Fisher e teste qui-quadrado de Pearson. Resultados estatisticamente significantes ( $p < 0,05$ ) mostrados em negrito.

As características dermatoscópicas de 14 pacientes com CECc invasivo e 16 pacientes com KA com morfologia nodular são comparadas na tabela 4. Os achados dermatoscópicos mais comuns em lesões nodulares foram escamas ( $n = 21$ , 70%), tampão central de queratina ( $n = 20$ , 66,7%) e áreas brancas sem estrutura ( $n = 18$ , 60%). Tampão central de queratina e padrão vascular ramificado foram observados em 87,5% e 75% dos pacientes com KA, o que foi estatisticamente mais frequente do que no CECc invasivo ( $p \leq 0,001$ ,  $p = 0,040$ , respectivamente). Os achados dermatoscópicos de halo branco ao redor dos vasos e padrão vascular aglomerado foram estatisticamente mais comuns no CECc

nodular invasivo em comparação com o KA nodular ( $p = 0,004$  e  $p = 0,037$ , respectivamente).

## Discussão

As características sociodemográficas e clínicas dos pacientes do presente estudo foram consistentes com estudos anteriores, indicando que a maioria dos pacientes com CECc são masculinos e idosos, e as lesões são mais comumente localizadas na região da cabeça e pescoço.<sup>16,17</sup> A incidência de ceratose actínica aumenta com a idade, e esse aumento é maior na faixa etária de 70 anos.<sup>18</sup>

**Tabela 4** Distribuição dos achados dermatoscópicos em pacientes com carcinoma espinocelular invasivo nodular e ceratoacantoma nodular

Achados dermatoscópicos	CECc invasivo nodular (n = 14) n (%)	KA Nodular (n = 16) n (%)	Total n (%)	p-valor <sup>a</sup>
<i>Pigmentação observada na dermatoscopia</i>	- (0,0)	- (0,0)	- (0,0)	-
<i>Padrão vascular</i>				
Ausente	3 (21,4)	3 (18,8)	6 (20,0)	0,919
Monomórfico	5 (35,7)	7 (43,7)	12 (40,0)	0,709
Polimórfico	6 (42,9)	6 (37,5)	12 (40,0)	0,765
<i>Estruturas vasculares</i>				
Pontos	7 (50,0)	8 (50,0)	15 (50,0)	1,000
Torrões	3 (21,4)	2 (12,5)	5 (16,7)	0,642
Linhas retas	3 (21,4)	3 (18,8)	6 (20,0)	1,000
Linhas em alça	8 (58,1)	7 (43,8)	15 (50,0)	0,464
Linhas curvas	4 (28,6)	3 (18,8)	7 (23,3)	0,675
Linhas serpiginosas	9 (64,3)	9 (56,2)	18 (60,0)	0,654
Linhas helicoidais	3 (21,4)	1 (6,2)	4 (13,3)	0,315
Linhas enoveladas	5 (35,7)	4 (25,0)	9 (30,0)	0,694
<i>Padrão vascular</i>				
Aleatório	8 (57,1)	8 (50,0)	16 (53,3)	0,696
Aglomerado	4 (28,6)	- (0,0)	4 (13,3)	<b>0,037</b>
Serpiginoso	- (0,0)	- (0,0)	- (-)	-
Linear	- (0,0)	- (0,0)	- (-)	-
Centrado	3 (21,4)	1 (6,2)	4 (13,3)	1,000
Radial	6 (42,9)	5 (31,2)	11 (36,7)	0,510
Reticular	2 (14,3)	- (0,0)	2 (6,7)	0,209
Ramificado	5 (35,7)	12 (75)	17 (56,7)	<b>0,040</b>
<i>Características da queratinização</i>				
Crosta/escama de queratina	10 (71,4)	11 (68,8)	21 (70,0)	1,000
Tampão central de queratina	6 (42,8)	14 (87,5)	20 (66,7)	<b>&lt; 0,001</b>
Halos brancos ao redor dos vasos	10 (71,4)	3 (18,8)	13 (43,3)	<b>0,004</b>
Círculos brancos ao redor dos folículos	7 (50,0)	4 (25,0)	11 (36,7)	0,156
Linhas brancas	5 (35,7)	4 (25,0)	9 (30,0)	0,694
Torrões/pontos brancos	9 (64,3)	7 (43,8)	16 (53,3)	0,261
Áreas brancas sem estrutura	9 (64,3)	9 (56,3)	18 (60,0)	0,654
Rosetas	6 (42,8)	3 (18,8)	9 (30,0)	0,236
Ulceração/sangramento	- (0,0)	- (0,0)	- (0,0)	-
Erosão	1 (7,1)	1 (6,3)	2 (6,7)	1,000
Pontos hemorrágicos	6 (42,9)	7 (43,8)	13 (43,3)	0,961
<i>Cor de fundo</i>				
Branca	7 (50,0)	9 (56,2)	16 (53,3)	0,696
Rosa	2 (14,3)	1 (6,2)	3 (10,0)	0,586
Vermelha	1 (7,1)	1 (6,2)	2 (6,7)	1,000
Mista	4 (28,6)	5 (31,2)	9 (30,0)	1,000

CECc, carcinoma espinocelular cutâneo; KA, ceratoacantoma.

<sup>a</sup> Teste exato de Fisher e teste Qui-quadrado de Pearson. Resultados estatisticamente significantes (p < 0,05) são mostrados em negrito.

Ceratoses actínicas múltiplas são fatores de risco para o desenvolvimento de CECc invasivo.<sup>19</sup> Foi relatado que o percentual de ceratoses actínicas múltiplas acompanhando CECc invasivo é de 11,5%.<sup>17</sup> Essa taxa foi maior no presente estudo. Isso pode estar relacionado ao fato de a média de idade do presente estudo ser 69,05 anos e os pacientes serem monitorados regularmente para ceratose actínica e CECc.

Em diferentes estudos, a pigmentação observada na dermatoscopia em CECc é relatada como variando entre 0,01% e 25%.<sup>20</sup> Sua prevalência foi maior (5,5%) em DB pigmentada.<sup>21</sup> No presente estudo, essa taxa foi de 6,7% e foi mais comumente

observada em DB. Ao avaliar os achados dermatoscópicos, deve-se ter em mente que pigmentação é raramente vista em KA e CECc invasivo.

Os achados dermatoscópicos mais comuns no CECc são os vasos lineares irregulares.<sup>3,16</sup> Se os vasos lineares tiverem mais de uma volta, são chamados de vasos serpiginosos.<sup>14,15</sup> Vasos lineares irregulares são também denominados vasos serpiginosos.<sup>22,23</sup> Em um estudo de Lallas et al., os achados dermatoscópicos de CECc invasivo incluíram vasos lineares irregulares radiais e pontilhados.<sup>16</sup> Embora os estudos utilizem nomenclaturas dermatoscópicas diferentes, vasos serpiginosos

e pontilhados na dermatoscopia devem ser valorizados para o diagnóstico de CECc, como indica a literatura.

Rosendahl et al. determinaram que o padrão vascular em KA e CECc invasivo era mais frequentemente aleatório, isto é, não específico.<sup>8</sup> No presente estudo, distribuição semelhante foi observada em subtipos diferentes de DB. Vários estudos demonstraram que os vasos glomerulares e padrão vascular aglomerado são achados importantes no diagnóstico dermatoscópico de DB.<sup>3,9</sup> Como resultado, vasos glomerulares e arranjo vascular aglomerado ajudam a diferenciar a DB de KA e CECc invasivo.

CECs invasivos bem diferenciados mostram padrão de crescimento exofítico e apresentam estruturas brancas acompanhadas de escamas na dermatoscopia.<sup>16,23</sup> Sgouros et al. detectaram o achado dermatoscópico de aberturas foliculares brancas com mais frequência em CECc invasivo bem diferenciado.<sup>3</sup> Manfredini et al. relataram que o achado dermatoscópico de áreas brancas sem estrutura era mais comum em CECs invasivos bem diferenciados.<sup>24</sup> Em um estudo conduzido em 2024, foi determinado que achados dermatoscópicos como queratina agrupada centralmente, círculos brancos e halo perivascular esbranquiçado foram mais comumente observados em CECc invasivo bem diferenciado em comparação com CECc invasivo pouco diferenciado.<sup>25</sup>

Lallas et al. enfatizaram que aglomeração central de escamas ou queratina em imagens dermatoscópicas era fator preditivo negativo do diagnóstico de CECc invasivo pouco diferenciado.<sup>16</sup> No presente estudo, achados dermatoscópicos do tampão central de queratina, crosta/escama de queratina e áreas brancas sem estrutura foram vistos com mais frequência em CECs invasivos bem diferenciados.

O CECc pouco diferenciado apresenta-se clinicamente como lesão plana e dermatoscopicamente de cor vermelha, frequentemente com estruturas vasculares anormais.<sup>16,24</sup> Foi enfatizado que o achado dermatoscópico de vasos arboriformes é importante para o diagnóstico de CECs invasivos pouco diferenciados. No presente estudo, os CECs invasivos foram analisados em dois grupos: bem diferenciados e pouco diferenciados.<sup>25</sup> Tanto o presente estudo quanto o estudo de Sgouros et al.<sup>3</sup> analisaram o CECc invasivo dividido em três subtipos histopatológicos diferentes. Nenhuma diferença foi encontrada entre esses três subtipos histopatológicos diferentes em relação ao padrão vascular dermatoscópico. Entre os pacientes com CECc pouco diferenciado no presente estudo, ulceração foi detectada clinicamente em 75%, e ulceração/sangramento e fundo vermelho foram mais comuns dermatoscopicamente. Os autores acreditam que mais pesquisas são necessárias sobre esse assunto.

Na literatura, os achados dermatoscópicos de círculos brancos ao redor dos folículos e halos brancos ao redor dos vasos não são utilizados separadamente, mas chamados coletivamente de círculos brancos.<sup>16,22</sup> Entretanto, Papageorgiou et al. examinaram esses dois achados dermatoscópicos separadamente e enfatizaram que os círculos brancos ao redor dos folículos apoiaram o diagnóstico de CECc invasivo pouco diferenciado.<sup>24</sup> Os achados do presente estudo apoiam esse fato. No mesmo estudo, halos brancos ao redor dos vasos foram considerados importante achado dermatoscópico para CECc invasivo inicial. No presente estudo, halos brancos ao redor dos vasos foram mais frequentemente detectados em CECs bem diferenciados e foram importantes na diferenciação entre CECc invasivo nodular e KA.

A presença de queratina na dermatoscopia tem alta sensibilidade na diferenciação entre diferentes tipos de câncer de pele não melanocítico, distinguindo CECc invasivo e KA de um lado e carcinoma basocelular cutâneo do outro.<sup>8</sup> Entretanto, o valor preditivo positivo desse achado dermatoscópico diminui

para 50% para diferenciar CECc e KA de DB. No presente estudo, os achados dermatoscópicos de queratinização, círculos brancos e áreas brancas sem estrutura foram menos comuns em pacientes com DB. Como no presente estudo e no estudo de Rosendahl et al., os achados dermatoscópicos de círculos brancos e áreas brancas sem estrutura foram favoráveis a CECc e KA na diferenciação com DB.<sup>8</sup>

Em seu estudo, Sgouros et al. enfatizaram que erosão foi vista na dermatoscopia principalmente em pacientes com DB, enquanto ulceração foi vista principalmente em pacientes com CECc invasivo.<sup>3</sup> No presente estudo, não foram vistas ulcerações em nenhum dos pacientes com DB, enquanto erosão foi mais frequentemente detectada do que em CECc invasivo e KA. Quando avaliados em conjunto com a literatura, esses achados se destacam como importantes na diferenciação dermatoscópica de DB.

Os achados dermatoscópicos vistos em KA incluem fundo branco, tampão central de queratina e vasos lineares irregulares ou em grampo de cabelo.<sup>3,6</sup> A literatura enfatiza a similaridade dos achados dermatoscópicos em KA e CECc invasivo.<sup>8,26</sup> O achado dermatoscópico mais comum é crosta/escama de queratina, observada em 100% dos KAs e 90% dos CECs invasivos.<sup>23</sup> Os achados dermatoscópicos de crosta/escama de queratina e fundo branco foram mais comumente observados em KA no presente estudo, consistentes com a literatura. Entretanto, o tampão central de queratina foi visto mais significativamente em KA do que em outros subtipos. Como apoiado pelo presente estudo, o tampão central de queratina é importante no diagnóstico de KA.

A apresentação morfológica mais comum do KA é como lesão nodular com margens bem definidas e tampão hiperqueratótico central.<sup>5</sup> No presente estudo, 69,5% dos pacientes com KA apresentaram lesões nodulares. Lesões nodulares e ulceradas são vistas em CECc invasivo.<sup>3</sup> A diferenciação dermatoscópica entre KA e CECc invasivo é importante em lesões com morfologia semelhante. Lin et al. argumentaram que o tampão central de queratina era importante para diferenciar KA de CECc nodular.<sup>23</sup> Os achados do presente estudo também apoiam esse fato. O mesmo estudo relatou que estruturas vasculares glomerulares eram as estruturas vasculares mais comuns em CECc nodular, enquanto nenhuma diferença foi encontrada entre CECc e KA em relação a estruturas vasculares ou padrão vascular. No estudo de Pyne et al.,<sup>27</sup> vasos ramificados foram considerados mais comuns em KA do que em cSCC invasivo. Nenhum comentário foi feito sobre a morfologias das lesões nesse estudo. Em nosso estudo, padrão vascular ramificado foi visto com mais frequência em pacientes com KA nodular. No diagnóstico dermatoscópico de KA nodular, a presença de tampão central de queratina e estruturas de padrão vascular ramificado devem ser valorizadas.

As limitações do presente estudo são seu desenho retrospectivo, o número relativamente pequeno de lesões examinadas nos subgrupos e a avaliação da morfologia clínica das lesões com base apenas em imagens clínicas, sem palpação.

## Conclusões

No presente estudo, achados dermatoscópicos específicos foram obtidos para o diagnóstico diferencial de DB e KA nodular. Entretanto, achados dermatoscópicos específicos não foram detectados para CECc invasivo moderadamente diferenciado.

A precisão dos critérios dermatoscópicos propostos não pode ser generalizada como resultado do presente estudo, mas ajudará os médicos nessa questão, em virtude do número limitado de estudos na literatura.



## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

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

Yıldız Gürsel Ürün: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção, desenho e planejamento do estudo; interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito.

Ömer Faruk Elmas: Aprovação da versão final do manuscrito; análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Nuray Can: Aprovação da versão final do manuscrito; análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

## Conflito de interesses

Nenhum.

## Apêndice. Material Suplementar

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em <https://doi.org/10.1016/j.abdp.2025.02.003>.

## Referências

- Bucknell NW, Gyorki DE, Bressel M, Estall V, Webb A, Henderson M, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma metastatic to the axilla and groin: outcomes and prognostic factors. *Australas J Dermatol*. 2022;63:43–52.
- Lee KJ, Soyer HP. Cutaneous keratinocyte cancers of the head and neck: epidemiology, risk factors and clinical, dermoscopic and reflectance confocal microscopic features. *Oral Oncol*. 2019;98:109–17.
- Sgouros D, Theofili M, Damaskou V, Theotokoglou S, Theodoropoulos K, Stratigos A, et al. Dermoscopy as a tool in differentiating cutaneous squamous cell carcinoma from its variants. *Dermatol Pract Concept*. 2021;11:e2021050.
- Yang Y, Lin J, Fang S, Han S, Song Z. What's new in dermoscopy of Bowen's disease: two new dermoscopic signs and its differential diagnosis. *Int J Dermatol*. 2017;56:1022–5.
- Tisack A, Fotouhi A, Fidai C, Friedman BJ, Ozog D, Veenstra J. A clinical and biological review of keratoacanthoma. *Br J Dermatol*. 2021;185:487–98.
- Kwiek B, Schwartz RA. Keratoacanthoma (KA): an update and review. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:1220–33.
- Malvey J, Pellacani G. Dermoscopy, confocal microscopy and other non-invasive tools for the diagnosis of non-melanoma skin cancers and other skin conditions. *Acta Derm Venereol*. 2017;Suppl218:22–30.
- Rosendahl C, Cameron A, Argenziano G, Zalaudek I, Tschandl P, Kittler H. Dermoscopy of squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. *Arch Dermatol*. 2012;148:1386–92.
- Russo T, Piccolo V, Lallas A, Argenziano G. Recent advances in dermoscopy. *F1000Res*. 2016; 5:F1000 Faculty Rev-184.
- Brinkman JN, Hajder E, van der Holt B, Den Bakker MA, Hovius SE, Mureau MA. The effect of differentiation grade of cutaneous squamous cell carcinoma on excision margins, local recurrence, metastasis, and patient survival: a retrospective follow-up study. *Ann Plast Surg*. 2015;75:323–6.
- Brougham ND, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol*. 2012;106:811–5.
- Morelló-Vicente A, Espejo-Marín M, Oteiza-Rius I, Antónanzas J, Vélez A, Salido-Vallejo R. Increased risk of local recurrence in cutaneous squamous cell carcinoma arising in sun-exposed skin: a retrospective cohort study. *Cancers (Basel)*. 2023;15:5037.
- Collie CJ, Ho JD. WHO classification of nonmelanocytic skin tumors. In: *Pathology Outlines*. Online resource; 2024. Disponível em: <<https://www.pathologyoutlines.com/topic/skinnonmelanocyticWHO.html>>.
- Kittler H, Riedl E, Rosendahl C, Cameron A. Dermoscopy of unpigmented lesions of the skin: a new classification of vessel morphology based on pattern analysis. *Dermatopathol: Pract Concept*. 2008;14:3.
- Kittler H, Marghoob AA, Argenziano G, Carrera C, Curiel-Lewandrowski C, Hofmann-Wellenhof R, et al. Standardization of terminology in dermoscopy/dermatoscopy: results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:1093–106.
- Lallas A, Pyne J, Kyrgidis A, Andreani S, Argenziano G, Cavaller A, et al. The clinical and dermoscopic features of invasive cutaneous squamous cell carcinoma depend on the histopathological grade of differentiation. *Br J Dermatol*. 2015;172:1308–15.
- Zhu AQ, Wang LF, Li XL, Wang Q, Li MX, Ma YY, et al. High-frequency ultrasound in the diagnosis of the spectrum of cutaneous squamous cell carcinoma: noninvasively distinguishing actinic keratosis, Bowen's Disease, and invasive squamous cell carcinoma. *Skin Res Technol*. 2021;27:831–40.
- Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2019;94:637–57.
- Ahmady S, Jansen MHE, Nelemans PJ, Kessels JPHM, Arits AHMM, de Rooij MJM, et al. Risk of invasive cutaneous squamous cell carcinoma after different treatments for actinic keratosis: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2022;158:634–40.
- Moura LA, Diniz LM, Souza EN, Moura LA. Pigmented squamous cell carcinoma in a non-photo-exposed area of an indigenous woman. *An Bras Dermatol*. 2024;99:131–4.
- Cameron A, Rosendahl C, Tschandl P, Riedl E, Kittler H. Dermoscopy of pigmented Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:597–604.
- Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Cicale L, Petrillo G, et al. Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study. *Arch Dermatol*. 2004;140:1485–9.
- Lin MJ, Pan Y, Jalilian C, Kelly JW. Dermoscopic characteristics of nodular squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. *Dermatol Pract Concept*. 2014;4:9–15.
- Manfredini M, Longo C, Ferrari B, Piana S, Benati E, Casari A, et al. Dermoscopic and reflectance confocal microscopy features of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1828–33.
- El-Ammari S, Elloudi S, Baybay H, Soughi M, Douhi Z, Mernissi FZ, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma: clinico-dermoscopic and histological correlation: about 72 cases. *Dermatol Pract Concept*. 2024;14:e2024042.
- Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, Bondino S, Rosendahl C, Cavicchini S, et al. Dermoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:589–97.
- Pyne JH, Windrum G, Sapkota D, Wong JC. Keratoacanthoma versus invasive squamous cell carcinoma: a comparison of dermoscopic vascular features in 510 cases. *Dermatol Pract Concept*. 2014;4:37–41.



## ARTIGO ORIGINAL

## Influência da biopsia de linfonodo sentinela no prognóstico de pacientes com melanoma acral<sup>☆,☆☆</sup>



Thiago Francischetto <sup>ID a,b,c,\*</sup>, Ana Clara Falcão <sup>ID b</sup>, Adson Santos Neves <sup>ID b</sup>,  
Ana Beatriz Lira <sup>ID b</sup>, Robson Freitas de Moura <sup>ID a</sup>,  
Thiago Souza Oliveira Freitas de Moura <sup>ID a</sup>, Juvandy Antonio Inacio Santos <sup>ID a</sup>,  
André Bacellar Costa Lima <sup>ID a,c</sup>, Marco Antonio Oliveira Lessa <sup>ID c</sup>,  
Jussamara Britos Santos <sup>ID c</sup>, Alexandre Farias de Albuquerque <sup>ID a</sup>  
e Vaner Paulo da Silva Fonseca Pinheiro <sup>ID b</sup>

<sup>a</sup> Liga Bahiana Contra o Câncer, Hospital Aristides Maltez, Salvador, Bahia, Brasil

<sup>b</sup> Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

<sup>c</sup> Santa Casa de Misericórdia da Bahia, Hospital Santa Izabel, Salvador, Bahia, Brasil

Recebido em 11 de junho de 2024; aceito em 31 de agosto de 2024

### PALAVRAS-CHAVE

Biopsia;  
Linfonodo sentinela;  
Melanoma;  
Prognóstico

### Resumo

**Fundamentos:** A biopsia do linfonodo sentinela (LNS) em pacientes com melanoma tem papel importante no estadiamento, avaliação do prognóstico e definição do tratamento. Poucos estudos avaliaram seu papel no subtipo melanoma acral.

**Objetivo:** Avaliar os resultados da biopsia do LNS em 79 pacientes com melanoma acral tratados em um único centro oncológico e compará-los com os dados descritos na literatura.

**Métodos:** Entre janeiro de 2016 e dezembro de 2022, foram analisados todos os pacientes com melanoma acral submetidos à biopsia do LNS em um único instituto. Foram analisados os dados epidemiológicos, clínicos e histopatológicos. As curvas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) foram estimadas utilizando o método de Kaplan-Meier. As análises multivariadas foram conduzidas usando o modelo de regressão de Cox.

**Resultados:** Durante o período, foram analisados 79 casos. A média de idade foi de 60 anos, a mediana da espessura foi de 4,5 mm e 67,1% apresentaram ulceração. O LNS foi positivo em 27 pacientes (34,2%). A SG e SLD estimadas foram de 67,7% e 45,2%. A SG foi melhor no grupo LNS negativo em comparação ao grupo LNS positivo (70,9% vs. 53,2%), mas sem significância estatística ( $p=0,08$ ). A SLD estimada para LNS positivo foi associada a prognóstico significativamente pior ( $33,8 \times 46,7\%$ ;  $p=0,001$ ).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501129>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Francischetto T, Falcão AC, Neves AS, Lira AB, Moura RF, Moura TSO, et al. Influence of sentinel lymph node biopsy on prognosis of acral melanoma patients. An Bras Dermatol. 2025;100:501129.

<sup>☆☆</sup> Trabalho realizado na Santa Casa de Misericórdia da Bahia, Hospital Santa Izabel, Salvador, BA, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [thiago.francischetto@gmail.com](mailto:thiago.francischetto@gmail.com) (T. Francischetto).

**Limitações do estudo:** A natureza retrospectiva do estudo e o número limitado de pacientes.  
**Conclusões:** O presente estudo tem implicações significantes para determinar o prognóstico. Pacientes com melanoma acral e LNS positivo tiveram pior prognóstico em comparação àqueles com LNS negativo.

© 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 melanoma lentiginoso acral é subtipo raro que representa de 1% a 3% dos casos de melanoma, afetando principalmente a pele acral da palma, unhas e, especialmente, a sola do pé. Não está diretamente relacionado à exposição solar e é o subtipo mais comum entre indivíduos de ascendência africana e asiática.<sup>1-3</sup> No Brasil, tem incidência maior do que a média global, atribuída à diversidade racial da população. Alguns estudos sugerem que o melanoma acral está associado a prognóstico desfavorável quando comparado a outros subtipos.<sup>3-5</sup> Isso pode ser parcialmente explicado por diagnósticos em estágios mais avançados. Entretanto, alguns estudos asiáticos não confirmam esses achados e sugerem melhor prognóstico.<sup>6-8</sup>

Apesar de sua raridade e características específicas, o tratamento do melanoma acral segue os mesmos princípios dos outros subtipos. A biopsia do linfonodo sentinela (LNS) é atualmente recomendada para pacientes com melanomas de espessura intermediária e tem sido amplamente utilizada com baixa morbidade.<sup>9-11</sup> Desde a publicação do *The Second Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial* (MSLTII) e do *Dermatologic Cooperative Oncology Group Trial* (DECOG), pacientes com LNS positivo foram poupados da dissecação completa dos linfonodos e, com a introdução de novos tratamentos eficazes, o papel da biopsia do LNS tem sido questionado.<sup>12,13</sup> Entretanto, seu papel tem se mostrado importante na avaliação do prognóstico, com estadiamento mais preciso do melanoma e definição de estratégias de tratamento complementares. Seu papel terapêutico ainda está em debate, mas dados do MSLTII sugerem melhora no prognóstico em pacientes com melanoma espesso e melhor controle local com redução na recorrência nodal em pacientes submetidos à biopsia do LNS.<sup>14,15</sup>

Ao analisar os principais estudos prospectivos, a maioria dos pacientes apresentava o subtipo de disseminação superficial, localizado no tronco e extremidades, enquanto um número menor apresentava o subtipo acral.<sup>12-15</sup> A maioria dos estudos sobre melanoma acral é retrospectiva, envolvendo número limitado de pacientes, e foi conduzida na Ásia.<sup>7,8,16-22</sup>

Por falta de dados sobre o uso da biopsia do LNS neste subgrupo de pacientes e pela alta proporção de pacientes com este subtipo no Brasil, é essencial obter mais informações sobre o uso da biopsia do LNS neste grupo. Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar os resultados da biopsia do LNS em 79 pacientes com melanoma acral tratados em um único centro oncológico e compará-los com os dados descritos na literatura.

## Métodos

### Seleção de pacientes

Entre janeiro de 2016 e dezembro de 2022, foi analisada uma coorte retrospectiva de 79 pacientes com melanoma acral submetidos consecutivamente à biopsia do LNS e mapeamento linfático em uma única instituição. Os critérios de inclusão foram pacientes com diagnóstico histológico confirmado de melanoma cutâneo acral, ausência de aumento dos linfonodos e Índice de Breslow > 1 mm ou presença de ulceração, nível de Clark IV ou V. Não houve limites quanto a sexo, idade ou cor da pele.

### Biopsia do LNS e mapeamento linfático

A biopsia do LNS e o mapeamento linfático foram realizados pela mesma equipe de cirurgiões. A linfocintilografia dinâmica foi realizada na manhã anterior à cirurgia com injeção intradérmica de 1 mCi 99mTc-fitato. O corante azul vital foi injetado subdermicamente ao redor do melanoma primário ou local da biopsia no momento da cirurgia. Os LNSs foram localizados com sonda gama portátil intraoperatoriamente e por inspeção visual para corante azul. Contagens *in vivo* e *ex vivo* dos linfonodos radiomarcados foram obtidas e comparadas com contagens do leito nodal antes e depois da remoção. Todos os linfonodos “quentes” e “corados” foram considerados LNSs e excisados.

### Avaliação patológica e opções de tratamento

Os LNSs não foram avaliados durante o período perioperatório. Os mesmos foram processados no laboratório de patologia, corados com Hematoxilina & eosina (H&E) e com os marcadores imuno-histoquímicos HMB 45, Melan-A e S100. A dissecação completa dos linfonodos foi inicialmente programada em todos os casos positivos. Após a publicação do MSLTII e DECOG, abordagem conservadora foi oferecida aos pacientes com LNSs positivos.

A classificação micromorfométrica adotada foi baseada no diâmetro máximo. A profundidade de invasão da cápsula também foi avaliada. Os depósitos metastáticos identificados nos LNSs tiveram seu maior diâmetro medido utilizando microscópio óptico com micrômetro ocular. O maior valor definiu a carga tumoral do LNS. Se vários LNSs positivos estivessem presentes, o maior diâmetro máximo em qualquer um dos LNSs era considerado. O número de depósitos metastáticos em cada LNS também foi avaliado.

## Coleta de dados

Os dados foram coletados retrospectivamente dos prontuários médicos e bancos de dados eletrônicos do hospital. O seguimento pós-operatório foi realizado no ambulatório de melanoma e consistiu em exame clínico a cada três meses e radiografia de tórax a cada seis meses. Outros exames foram realizados de acordo com a necessidade do paciente. O *status* atual do paciente foi classificado como “vivo sem evidência de doença”, “vivo com doença”, “óbito devido à doença” ou “óbito por outra causa”.

## Desfechos e análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas usando o *software* Statistical Package for Social Sciences (versão 18.0; SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). O teste de Qui-quadrado foi usado para avaliar as relações entre variáveis categóricas. A sobrevida livre de doença (SLD) e a sobrevida global (SG) foram calculadas a partir da data da biopsia do LNS até a data da primeira recorrência ou morte, respectivamente, censuradas na data do último contato se não houvesse eventos.

As estimativas univariadas de sobrevida foram realizadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas usando o teste de *log-rank*. A análise multivariada foi realizada com o modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox, incluindo variáveis com significância estatística na análise univariada; o valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Publicações e Ética em Pesquisa Humana do Hospital Santa Izabel.

## Resultados

### Características demográficas e pré-operatórias

Neste estudo, 79 pacientes diagnosticados com melanoma acral foram submetidos à biopsia do LNS de 2016 a 2022. A mediana da idade foi de 60 anos, variando de 20 a 92 anos, com leve predominância masculina (51%); 83,5% foram classificados como negros ou pardos; 63,3% tinham comorbidades e 17,7% dos pacientes tinham histórico familiar de câncer, com 5,1% tendo histórico familiar de melanoma, e apenas um paciente (1,3%) tinha diagnóstico prévio de melanoma (tabela 1).

O diagnóstico foi realizado principalmente por biopsia incisional (49,4%) ou biopsia excisional (46,8%), seguida por método desconhecido (2,5) e biopsia por *punch* (1,3). A localização preferencial foi a planta do pé (62%), seguida da região subungueal da mão (15,2%), subungueal do pé (13,9%) e palmar (8,9%).

### Resultados operatórios

Todos os pacientes foram submetidos à ressecção cirúrgica com intenção curativa, e amputação foi necessária em 19% dos pacientes. A margem cirúrgica intraoperatória foi  $> 1$  cm em 72,1%. Todos os pacientes apresentaram cadeia linfonodal clinicamente negativa e foram submetidos à biopsia do LNS. Em 100% dos casos foi utilizado corante azul patente,

**Tabela 1** Características clínicas e histopatológicas

	Amostra (n = 79)
<b>Gênero</b>	
Masculino	40 (50,67)
Feminino	39 (49,4)
<b>Média de idade</b>	60,4 ( $\pm$ 15,36)
<b>Comorbidades</b>	
Sim	29 (36,7)
Não	50 (63,3)
<b>Cor da pele</b>	
Branca	12 (15,2)
Não branca	67 (84,8)
<b>Melanoma anterior</b>	
Sim	1 (1,3)
Não	78 (98,7)
<b>Local anatômico</b>	
Plantar	49 (62,0)
Palmar	7 (8,9)
Subungueal mão	12 (15,2)
Subungueal pé	11 (13,9)
<b>Modalidade diagnóstica</b>	
Biopsia incisional	39 (49,4)
Biopsia excisional	37 (46,8)
Biopsia por <i>punch</i>	1 (1,3)
Desconhecida	2 (2,5)
<b>Estágio pT, n (%)</b>	
Tis	2 (2,5)
T1a	1 (1,3)
T1b	8 (10,1)
T2a	9 (11,4)
T2b	7 (8,9)
T3a	5 (6,3)
T3b	14 (17,7)

e apenas dois casos (2,5%) não foram submetidos à linfocintigrafia pré-operatória.

A mediana do número de LNS identificados foi de 1,75, variando de um a seis, com 82,2% apresentando um ou dois LNS. A cadeia de drenagem preferencial foi a inguinal em 72,2% dos casos. No estudo anatomopatológico da peça cirúrgica, o nível de Clark estava acima de III em 87,3%, ulceração estava presente em 67,1%, regressão em 7,6% e satelitose em 15,2%. A mediana do Índice de Breslow foi de 4,5 mm, variando de 0 a 25 mm (tabela 2).

Os LNS foram positivos em 27 pacientes (34,2%). Além disso, 17 pacientes (21,5%) foram submetidos à linfadenectomia completa da cadeia de drenagem. Entre esses pacientes, 14 (82,3%) foram submetidos à linfadenectomia em virtude da presença de LNS positivo, dois (11,8%) foram submetidos à linfadenectomia por recorrência nodal após biopsia negativa do LNS e um (5,9%) foi submetido à linfadenectomia por recorrência nodal após tratamento conservador com um LNS positivo. O número mediano de linfonodos dissecados foi de 7,7 (variando de quatro a 12), e o número mediano de linfonodos positivos foi de 1,5 (variando de 0 a seis).



**Tabela 2** Resultados operatórios e pós-operatórios

	Amostra (n = 79)
<b>Clark, n (%)</b>	
I	1 (1,3)
II	4 (5,1)
III	5 (6,3)
IV	46 (58,2)
V	18 (22,8)
Desconhecido	5 (6,3)
<b>Ulceração, n (%)</b>	
Sim	53 (67,1)
Não	26 (32,9)
<b>Índice de Breslow, mm</b>	
Média	4,5
Mediana	3,5
<b>Margens cirúrgicas, n (%)</b>	
Positiva	3 (3,8)
Negativa	76 (96,2)
<b>Ressecção cirúrgica, n (%)</b>	
Grande ressecção	64 (81)
Amputação	15 (19)
<b>Linfonodo sentinela, n (%)</b>	
Positivo	27 (34,2)
Negativo	52 (65,8)
<b>Tratamento para linfonodo sentinela positivo, n (%)</b>	
Linfadenectomia eletiva	14 (51,8)
Observação	13 (48,2)
<b>Grupo observação, n (%)</b>	
Recorrência	1 (7,7)
Sem recorrência	12 (92,3)
<b>Linfonodo não sentinela, n (%)</b>	
Positivo	10 (71,4)
Negativo	4 (28,6)
<b>Tratamento adjuvante, n (%)</b>	
Quimioterapia citotóxica	4 (5,1)
Interferona	4 (4,1)
Radioterapia	5 (6,3)
Nenhum	66 (83,5)
<b>Sobrevida global mediana de 5 anos (%)</b>	67,7%
<b>Sobrevida mediana livre de doença em 5 anos (%)</b>	
<b>Mediana do seguimento (meses)</b>	45,2%
<b>Clark, n (%)</b>	26,8

Analisando os 27 pacientes com LNS positivos, 14 (51,8%) foram submetidos à linfadenectomia eletiva. Entre esses pacientes, apenas quatro (28,6%) não apresentaram outros linfonodos positivos além do LNS. Em 13 pacientes com LNS positivo (48,2%), a abordagem conservadora foi escolhida, e apenas um teve recorrência nodal e foi submetido a linfadenectomia terapêutica. O tamanho do depósito tumoral foi descrito em apenas oito pacientes, e a mediana do maior diâmetro foi de 2,4 mm, variando de 1 a 5 mm. Infiltração capsular foi encontrada em nove pacientes (33,3%).

Nenhum paciente recebeu tratamento neoadjuvante, e apenas 16,5% deles receberam tratamento adjuvante. Quimioterapia citotóxica foi realizada em 5,1%, interferona (INF) em 5,1% e radioterapia em 6,3%. Nenhum dos pacientes teve acesso a tratamentos como imunoterapia ou inibidores de BRAF.

## Mortalidade e sobrevida

O seguimento mediano foi de 26,8 meses. A taxa de mortalidade foi de 6,3% (cinco casos) e a taxa de recorrência foi de 26,6% (21 casos). O local mais frequente de recorrência foi "em trânsito" (oito casos - 40%), seguido de recorrência a distância em 35% (sete casos), dentre os quais o pulmão foi o local mais frequente (15%). Recorrência local ocorreu em três casos (15%) e recorrência nodal também ocorreu em três casos (15%; tabela 3). tabela 4, tabela 5

A SG para todo o grupo foi de 67,7%, e a SLD foi de 45,2% (figs. 1 e 2). Na análise univariada, a SG foi melhor no grupo LNS negativo em comparação ao grupo LNS positivo (70,9% vs. 53,2%; fig. 3), mas sem significância estatística ( $p=0,081$ ), como foi o caso na análise estratificada pelo Índice de Breslow (fig. 4;  $p=0,572$ ) e ulceração (fig. 5;  $p=0,106$ ). A SG dos pacientes com LNS positivo que foram tratados de maneira conservadora foi de 56,4%, em comparação com 51,5% no grupo de pacientes com LNS positivo tratados com linfadenectomia eletiva (fig. 6;  $p=0,659$ ).

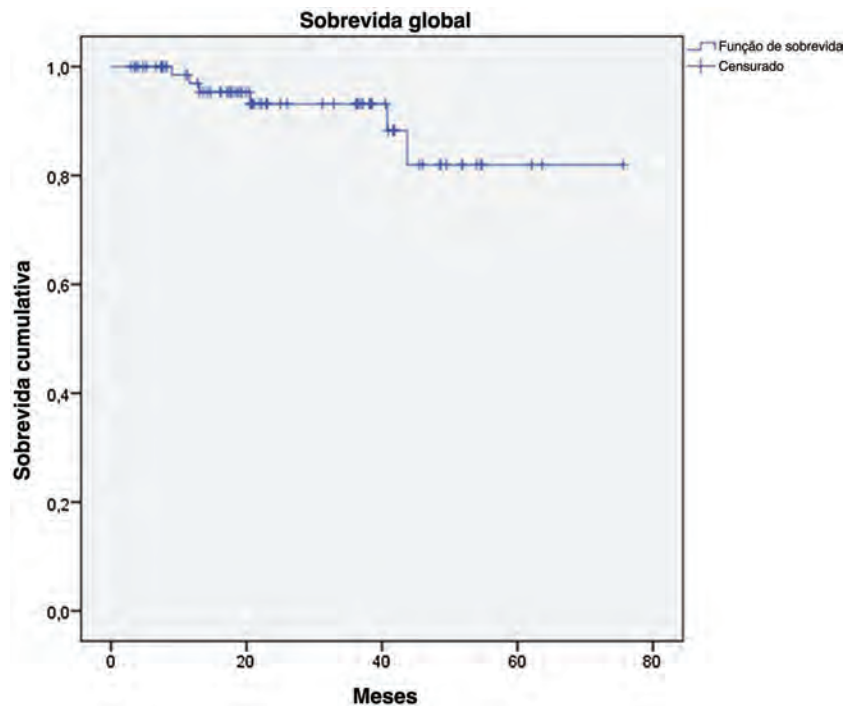
Na análise univariada da SLD, LNS positivo (fig. 7) e espessura de Breslow > 2 mm (fig. 8) foram associados a prognóstico significativamente pior ( $33,8\% \times 46,7\%$ ,  $p=0,001$  e  $40 \times 52,1$ ,  $p=0,009$ ). As outras variáveis, ulceração (fig. 9) e o tratamento realizado em pacientes com LNS positivo (fig. 10) não atingiram significância estatística ( $p=0,222$ ,  $p=0,147$ ).

Na análise multivariada, nenhuma das variáveis apresentou significância estatística (Índice de Breslow, presença de ulceração, regressão, idade, raça, status nodal, localização do tumor ou nível de Clark).

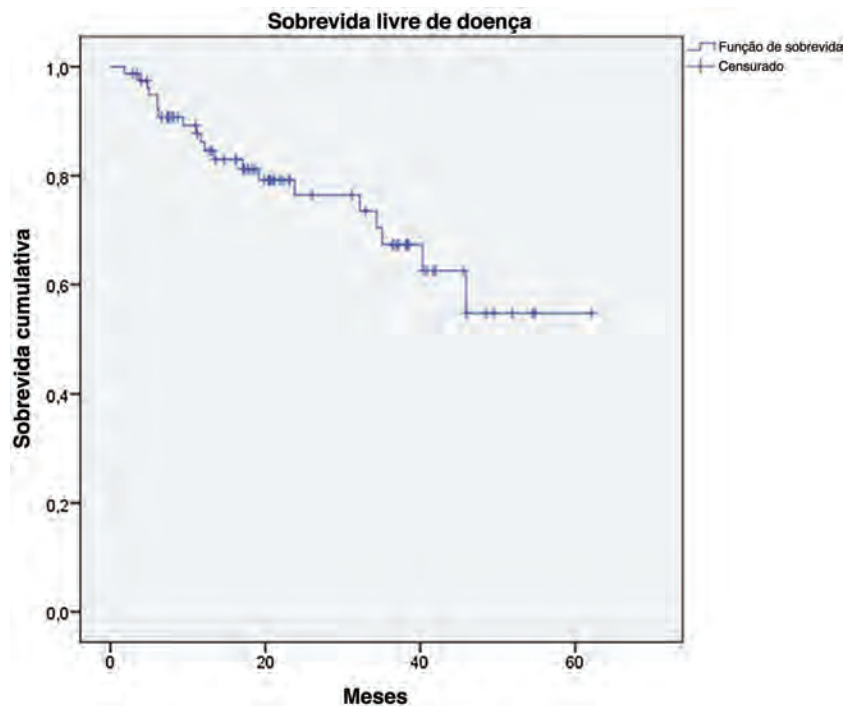
## Discussão

Neste estudo, foi analisado retrospectivamente o resultado de 79 pacientes com melanoma acral submetidos à biópsia do LNS ao longo de seis anos em um centro de referência. Os dados do presente estudo revelam perfil de paciente com melanomas mais espessos (4,5 mm) e maior taxa de ulceração (67,1%), o que está acima das médias relatadas em estudos como MSLTI, MSLTII e DECOG.<sup>12-15</sup> Também excede o estudo do SEER envolvendo pacientes com melanoma acral submetidos à biópsia regional do LNS (espessura mediana de Breslow de 2 mm e 34% apresentaram ulceração) e tem resultados semelhantes aos do estudo brasileiro com 66,7% de ulceração e mediana de Breslow de 5 mm.<sup>16-23</sup>

Esses dados podem explicar a taxa elevada de LNS positivos no presente estudo (34,2%). A maioria dos estudos sobre melanoma relata taxas de LNS positivo em torno de 20%.<sup>24-26</sup> Estudos envolvendo especificamente melanoma acral frequentemente mostram resultados divergentes, em geral pelo número limitado de pacientes e sua natureza retrospectiva, com taxas variando de 11,9% a 42,2%.<sup>7,8,16-22</sup> Um estudo coreano com apenas 34 pacientes mostrou taxa de LNS positivo de 41,2%,<sup>17</sup> enquanto outro estudo coreano, com número maior de pacientes (107) tratados ao longo de 12 anos, relatou taxa de LNS positivo de 20,6%.<sup>18</sup> Um estudo retrospectivo utilizando banco de dados dos EUA com 753 pacientes, a maioria de ascendência caucasiana, mostrou



**Figura 1** Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global para melanoma acral submetido a biopsia de linfonodo sentinela.

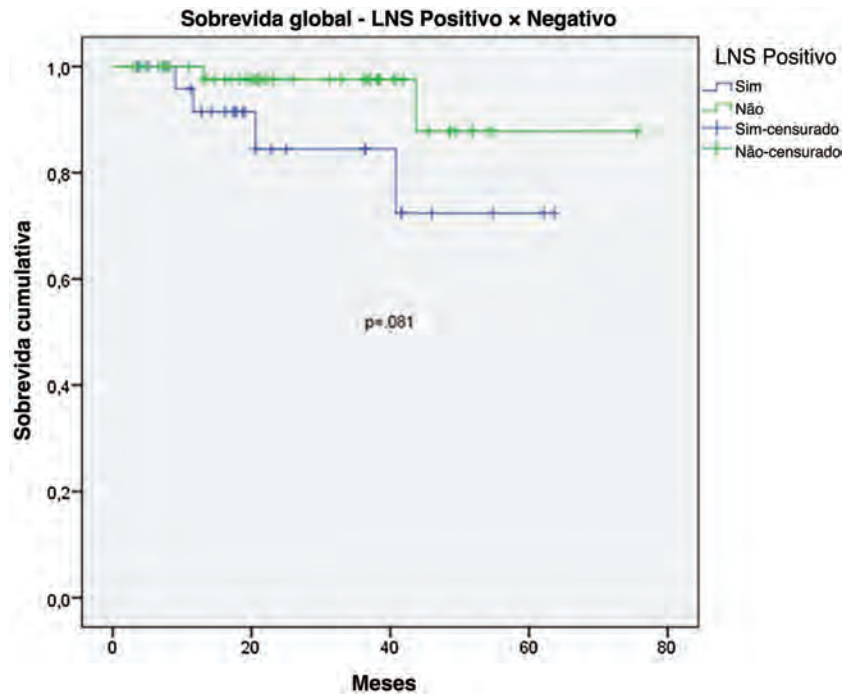


**Figura 2** Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de doença para melanoma acral submetido a biopsia de linfonodo sentinela.

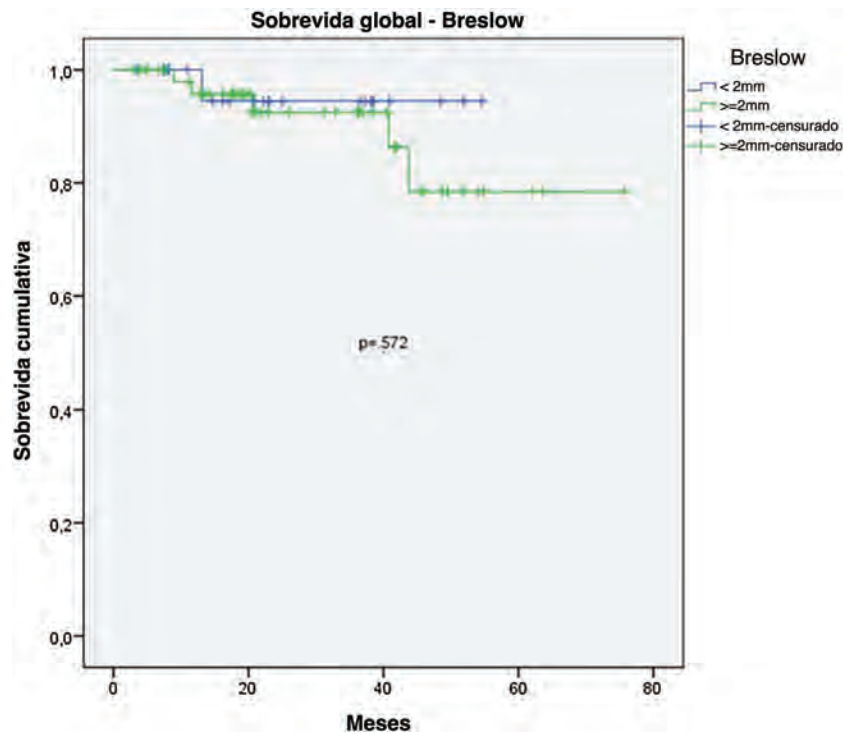
taxa de LNS positivo de 25,7%,<sup>16</sup> e um estudo brasileiro com 201 pacientes com melanoma acral mostrou taxa de LNS positivo de 29,9%.<sup>23</sup>

Os LNSs foram identificados corretamente em todos os pacientes. Isso é consistente com os achados de estudos asiáticos envolvendo melanoma acral, que podem ser atribuídos à localização de lesões acrais em extremidades com cadeia

de drenagem mais previsível. Isso também explica a alta taxa de identificação de LNS usando a técnica combinada de corante azul e linfocintilografia.<sup>7,8,17-22</sup> Alguns dados sugerem que a taxa de falso-negativos para LNS em pacientes com melanoma acral pode ser maior. Entretanto, esses dados não são consistentes com outros estudos<sup>27-29</sup> e não foram observados no presente estudo, onde a taxa de recorrência



**Figura 3** Curvas de sobrevida global de Kaplan-Meier para melanoma acral submetido à biopsia de linfonodo sentinela por *status* do linfonodo sentinela.

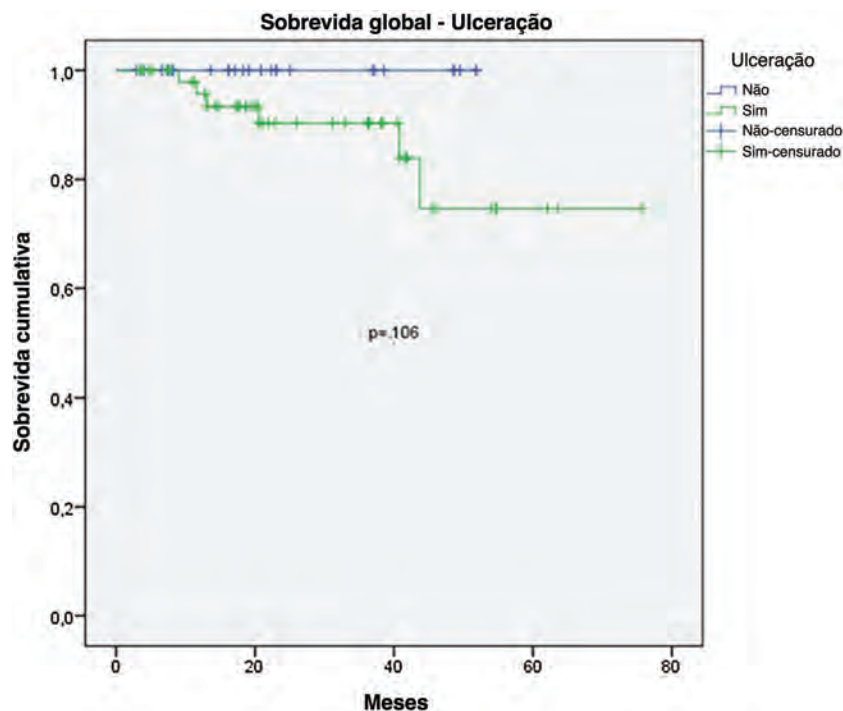


**Figura 4** Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global para melanoma acral submetido a biopsia de linfonodo sentinela por Índice de Breslow < 2 mm *versus* ≥ 2 mm.

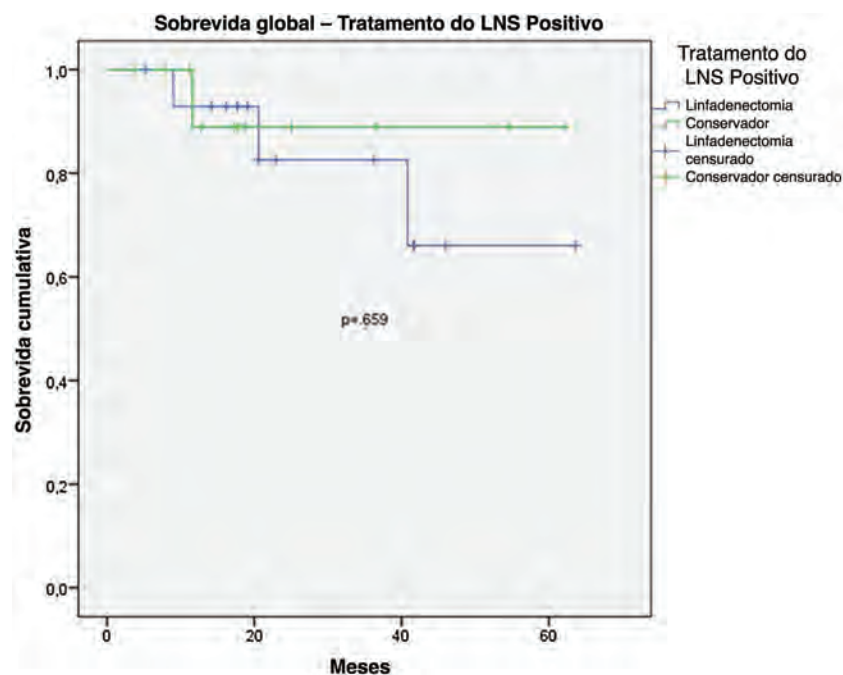
no local de drenagem após LNS negativo foi de apenas 3,8% (dois casos de 52), o que é menor do que o relatado no MSLTI (5,5%) e em estudo coreano (11,8%).<sup>14,18</sup>

A biopsia do LNS provou ser importante na avaliação do prognóstico dos pacientes. Entretanto, o número de paci-

entes com melanoma acral sempre foi limitado em estudos ocidentais prospectivos.<sup>12-15</sup> Estudos específicos sobre melanoma acral são retrospectivos e originários da Ásia. Apesar dessas limitações, sete estudos mostraram que a presença de metástase de LNS é fator de risco significativo correlacio-



**Figura 5** Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global para melanoma acral submetido a biopsia de linfonodo sentinela por ulceração.



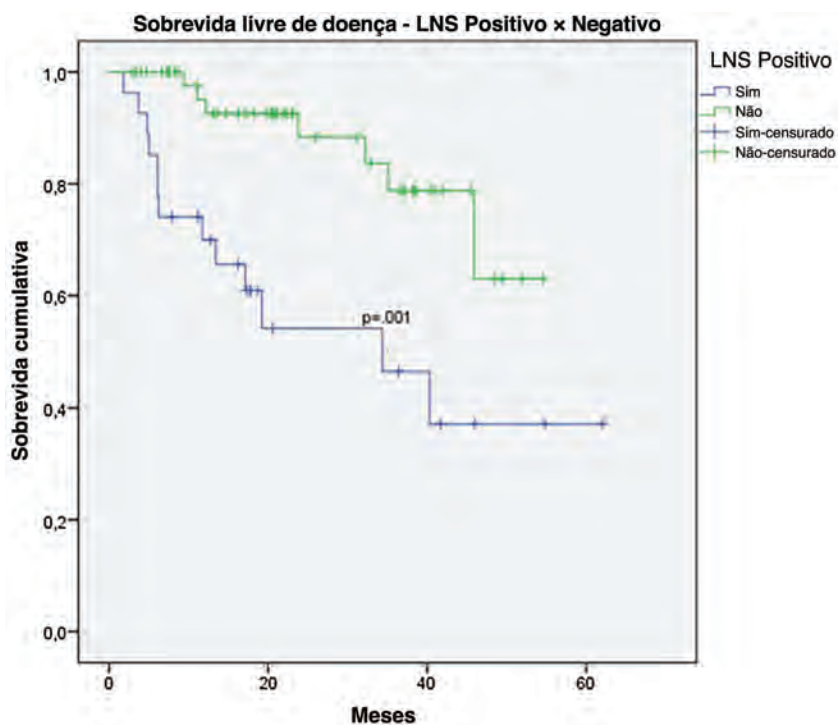
**Figura 6** Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global para melanoma acral com linfonodo sentinela positivo por tratamento empregado.

nado com as taxas de sobrevida, especialmente em termos de SLD.<sup>8,17–21,23</sup>

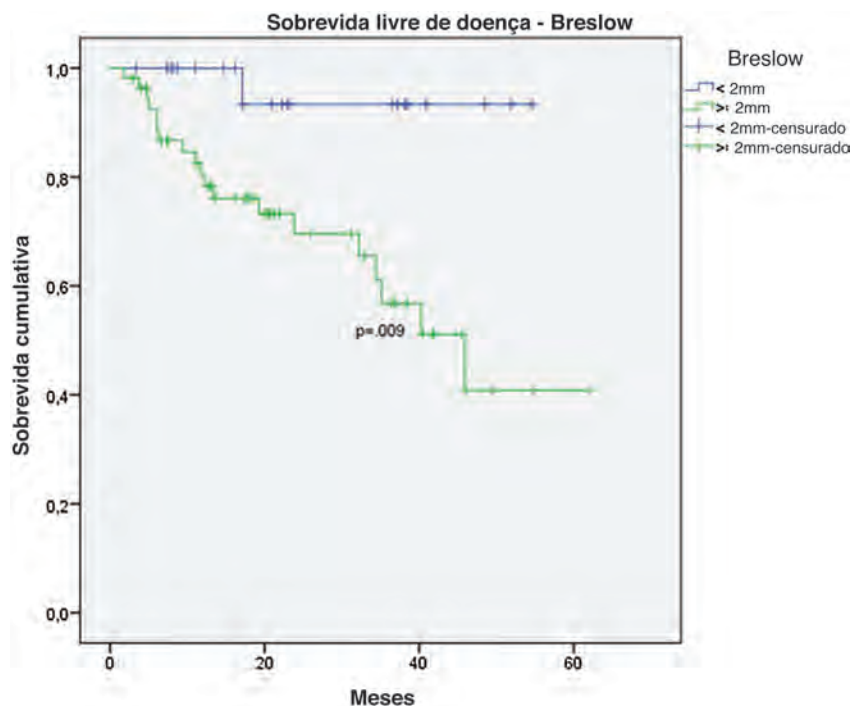
Neste estudo, foi observada SG de 67,7% no grupo total, que é menor do que aquela tipicamente vista em estudos de melanoma, variando em torno de 91,7%, e menor do que outros estudos retrospectivos envolvendo melanoma acral,

que tipicamente relatam taxas de sobrevida em torno de 80%.<sup>3,4</sup> As razões para esse prognóstico desfavorável podem ser explicadas pelo diagnóstico mais avançado nos pacientes do presente estudo, como pode ser observado no estudo brasileiro que tem características semelhantes e prognóstico ainda pior (SG de 44,6% e 38,6% SLD).<sup>23</sup>





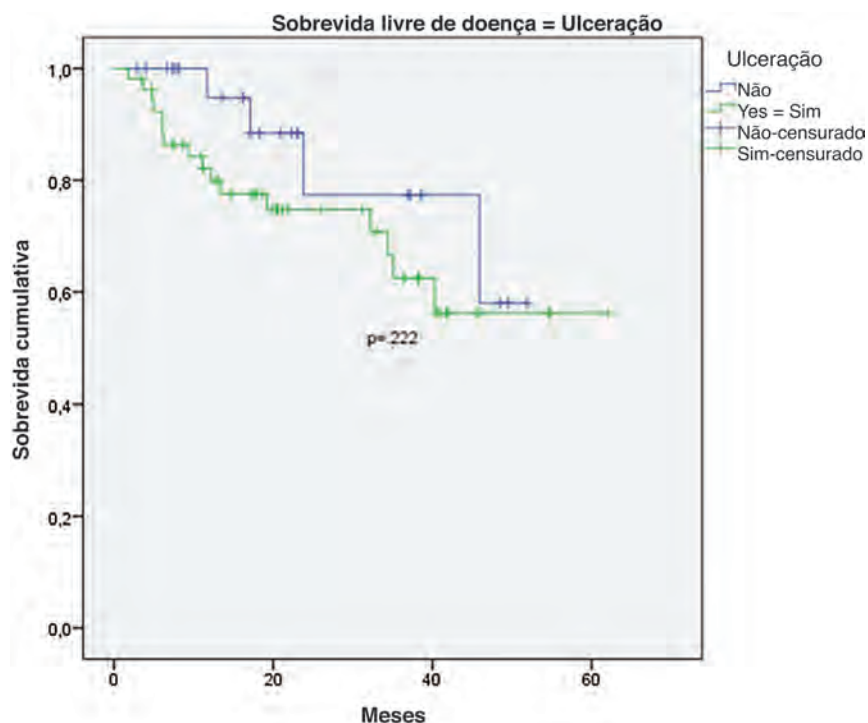
**Figura 7** Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de doença para melanoma acral submetido a biópsia de linfonodo sentinela por status do linfonodo sentinela.



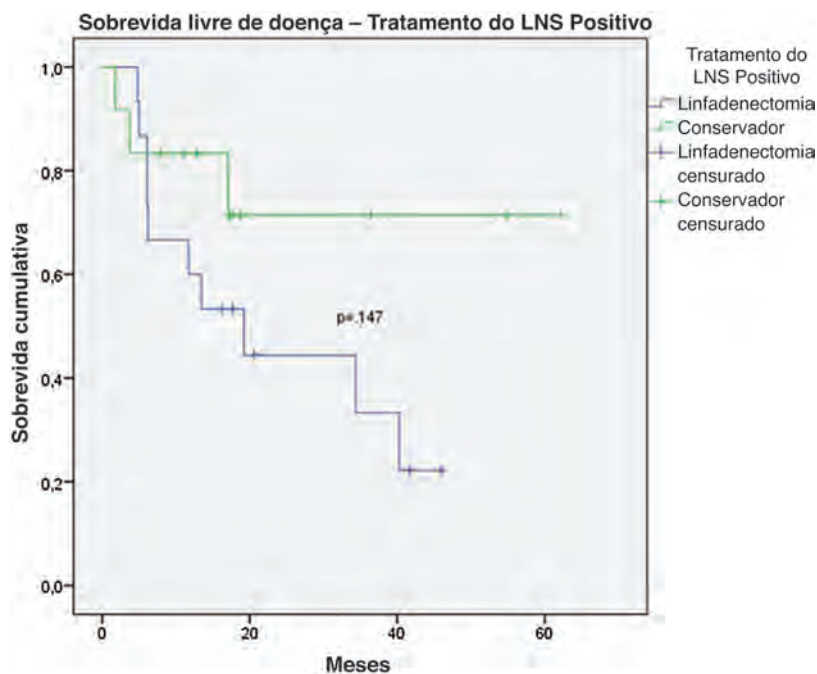
**Figura 8** Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de doença para melanoma acral submetido a biópsia de linfonodo sentinela por Índice de Breslow < 2 mm versus  $\geq 2$  mm.

Ao analisar os resultados de LNS, observa-se clara tendência de melhor sobrevida em pacientes com LNSs negativos (SG 70,9% vs. 53,2%;  $p=0,081$ ). Entretanto, a significância estatística só foi alcançada em termos de SLD (46,7%

vs. 33,9%;  $p=0,001$ ). Acredita-se que, pela natureza retrospectiva do estudo e pelo número limitado de pacientes, a significância estatística não foi alcançada. Outros estudos com foco exclusivo no melanoma acral também mostraram



**Figura 9** Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de doença para melanoma acral submetido a biópsia de linfonodo sentinela por ulceração.



**Figura 10** Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de doença para melanoma acral com linfonodo sentinela positivo por tratamento empregado.

resultados semelhantes. Em estudo envolvendo pacientes com melanoma acral nos Estados Unidos, a sobrevida específica do melanoma foi de 88,5% no grupo LNS negativo, em comparação com 58,9% no grupo LNS positivo.<sup>16</sup> Em seis estudos asiáticos, incluindo três japoneses, um chinês e dois

coreanos, o LNS positivo correlacionou-se com pior sobrevida, especialmente em termos de SLD.<sup>8,17-21</sup>

O tratamento conservador após LNS positivo tem sido recomendado desde a publicação do DECOG e do MSLTII.<sup>12,13</sup> No presente estudo, apenas metade dos pacientes (48%)

**Tabela 3** Comparação do status do linfonodo sentinela (LNS)\* com características clínicas e histopatológicas de 79 pacientes com melanoma acral

	LNS negativo* (n = 52)	LNS positivo* (n = 27)
<b>Idade, anos</b>		
Variação (média – DP)	26-91	20-92
Mediana	61,33	55,02
<b>Gênero, n (%)</b>		
Masculino	27 (51,9)	13 (48,1)
Feminino	25 (48,1)	14 (51,9)
<b>Cor da pele, n (%)</b>		
Branca	7 (13,5)	5 (18,5)
Não branca	45 (86,5)	22 (81,5)
<b>Comorbidades, n (%)</b>		
Sim	18 (34,6)	11 (40,7)
Não	34 (65,4)	16 (59,3)
<b>Local anatômico, n (%)</b>		
Plantar	33 (63,4)	17 (63)
Palmar	4 (7,7)	2 (7,4)
Subungueal mão	8 (15,4)	4 (14,8)
Subungueal pé	7 (13,5)	4 (14,8)
<b>Modalidade diagnóstica, n (%)</b>		
Biopsia incisional	30 (57,7)	9 (33,3)
Biopsia excisional	21 (40,4)	16 (59,3)
Biopsia por <i>punch</i>	1 (1,9)	-
Desconhecida	-	2 (7,4)
<b>Índice de Breslow, mm</b>		
Média	3,638	6,426
Mediana	2,350	4,5
<b>Estágio pT, n (%)</b>		
Tis	2 (3,8)	-
T1a	1 (1,9)	-
T1b	7 (13,5)	1 (3,7)
T2a	9 (17,3)	-
T2b	5 (9,6)	2 (7,4)
T3a	4 (7,7)	1 (3,7)
T3b	7 (13,5)	7 (25,9)
T4a	3 (5,8)	2 (7,4)
T4b	14 (26,9)	14 (51,9)
<b>Clark, n (%)</b>		
I	1 (1,9)	-
II	4 (7,7)	-
III	4 (7,7)	1 (3,7)
IV	31 (59,6)	15 (55,6)
V	8 (15,4)	10 (37)
Desconhecido	4 (7,7)	1 (3,7)
<b>Ulceração, n (%)</b>		
Sim	30 (57,7)	23 (85,2)
Não	22 (42,3)	4 (14,8)
<b>Margens cirúrgicas, n (%)</b>		
Positiva	51 (98,1)	25 (92,6)
Negativa	1 (1,9)	2 (7,4)

**Tabela 3** (Continuação)

	LNS negativo* (n = 52)	LNS positivo* (n = 27)
<b>Ressecção cirúrgica, n (%)</b>		
Grande ressecção	39 (75)	25 (92,6)
Amputação	13 (25)	2 (7,4)
<b>Tratamento adjuvante, n (%)</b>		
Quimioterapia citotóxica	2 (3,8)	2 (7,4)
Interferon	-	4 (14,8)
Radioterapia	-	5 (18,5)
Nenhum	50 (96,2)	16 (59,3)
<b>Condição no seguimento, n (%)</b>		
Vivo sem doença	46 (88,5)	14 (51,9)
Vivo com doença	5 (9,6)	9 (33,3)
Óbito	1 (1,9)	4 (14,8)
<b>Padrão de recorrência, n (%)</b>		
Sem recorrência	44 (84,6)	14 (51,9)
Local	3 (5,8)	-
Base de linfonodos regionais	1 (1,9)	2 (7,4)
Em trânsito	3 (5,8)	5 (18,5)
Distantes	1 (1,9)	6 (22,2)

**Tabela 4** Fatores associados à sobrevida global em cinco anos

	OR	IC 95%	p-valor
Idade, anos	0,967	0,925–1,01	0,131
Sexo	1,003	0,202–4,974	0,997
Cor da pele	1,525	0,175–12,279	0,702
Breslow	1,021	0,861–1,211	0,807
Clark	0,661	0,120–3,653	0,653
Ulceração	35,866	0,023–55313,46	0,339
LNS Positivo*	0,246	0,045–1,351	0,107
Tratamento de LNS Positivo*	1,661	0,170–16,194	0,662

OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança; LNS\*, linfonodo sentinela.

**Tabela 5** Fatores associados à sobrevida livre de doença em cinco anos

	OR	IC 95%	p-valor
Idade, anos	0,985	0,961–1,010	0,246
Sexo	0,993	0,413–2,388	0,988
Cor da pele	2,952	0,670–12,997	0,152
Breslow	1,117	1,047–1,191	0,001
Clark	0,000	0,120–1,141	0,952
Ulceração	1,958	0,652–5,882	0,231
LNS Positivo*	0,240	0,095–0,604	0,002
Tratamento de LNS positivo*	2,514	0,690–9,158	0,162

OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança; LNS\*, linfonodo sentinela.

seguir essa recomendação, em grande parte porque os dados que apoiam essa abordagem surgiram durante o curso do estudo. Além disso, está sendo tratada uma população com lesões mais avançadas, com depósitos tumorais substanciais no LNS, muito além do que foi descrito em pacientes nos estudos DECOG e MSLTII. Isso também justifica por que apenas quatro de 14 pacientes submetidos à linfadenectomia eletiva após LNS positivo não apresentaram outros linfonodos positivos além do LNS.

No entanto, apesar de todos esses dados, na análise de subgrupos com LNS positivos, a SG e a SLD foram piores no grupo submetido à linfadenectomia eletiva após LNS positivo. Entretanto, essa diferença não atingiu significância estatística (SG 51,5% vs. 56,5%, com  $p = 0,659$ ; SLD 23,8% vs. 46,9%, com  $p = 0,147$ ). Nesse grupo, em que a abordagem conservadora foi adotada, apenas um paciente foi submetido à linfadenectomia por recorrência local. A taxa de mortalidade foi de 9,3% no grupo submetido ao tratamento conservador e de 20% no grupo submetido à linfadenectomia após LNS positivo. Esses dados podem sugerir que a linfadenectomia foi indicada em pacientes com maior volume tumoral, mas também sugerem que o tratamento conservador após LNS positivo pode ser oferecido em pacientes com melanoma acral.

## Conclusão

Neste estudo, a biópsia do LNS em pacientes com melanoma acral demonstrou alta precisão na identificação de LNS e teve implicações significativas para determinar o prognóstico. Pacientes com melanoma acral e LNS positivos tiveram pior prognóstico em comparação com aqueles com LNS negativos. Pacientes com biópsia positiva de LNS que foram submetidos a linfadenectomia mostraram prognóstico semelhante ao daqueles tratados com observação, sugerindo que essa abordagem também poderia ser recomendada para esse subgrupo de pacientes. Entretanto, em virtude da natureza retrospectiva do estudo e do número limitado de pacientes, cada paciente deve ser avaliado individualmente.

## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

Thiago Francischetto: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Ana Clara Falcão: Obtenção dos dados; análise estatística.

Adson Santos Neves: Elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados.

Ana Beatriz Lira: Obtenção dos dados; análise estatística.

Robson Freitas de Moura: Obtenção, análise e interpretação dos dados.

Thiago Souza Oliveira Freitas de Moura: Elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados.

Juvandy Antonio Inacio Santos: Elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados.

André Bacellar Costa Lima: Elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados.

Marco Antonio Oliveira Lessa: Elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados.

Jussamara Britos Santos: Elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados.

Alexandre Farias de Albuquerque: Elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados.

Vaner Paulo da Silva Fonseca Pinheiro: Análise estatística; obtenção, análise e interpretação dos dados; aprovação da versão final do manuscrito.

## Conflito de interesses

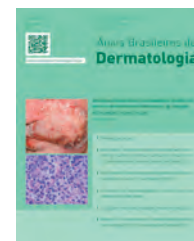
Nenhum.

## Referências

- Pollack LA, Li J, Berkowitz Z, Weir HK, Wu XC, Ajani UA, et al. Melanoma survival in the United States, 1992 to 2005. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:578–86.
- Zell JA, Cinar P, Mobasher M, Ziogas A, Meyskens FL Jr, Anton-Culver H. Survival for patients with invasive cutaneous melanoma among ethnic groups: the effects of socioeconomic status and treatment. *J Clin Oncol*. 2008;26:66–75.
- Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, Tucker MA. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986–2005. *Arch Dermatol*. 2009;145:427–34.
- Shaikh WR, Dusza SW, Weinstock MA, Oliveria SA, Geller AC, Halpern AC. Melanoma thickness and survival trends in the United States, 1989–2009. *J Natl Cancer Inst*. 2015;108:djv294.
- Goydos JS, Shoen SL. Acral lentiginous melanoma. *Cancer Treat Res*. 2016;167:321–9.
- Uhara H, Takata M, Saïda T. Sentinel lymph node biopsy in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2009;14:490–6.
- Wu CE, Hsieh CH, Chang CJ, Yeh JT, Kuo TT, Yang CH, et al. Prognostic factors for Taiwanese patients with cutaneous melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy. *J Formos Med Assoc*. 2015;114:415–21.
- Chen YJ, Wu CY, Chen JT, Shen JL, Chen CC, Wang HC. Clinicopathologic analysis of malignant melanoma in Taiwan. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:945–9.
- Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18:775–84.
- Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:93–9.
- Hynes MC, Nguyen P, Groome PA, Asai Y, Mavor ME, Baetz TD, et al. A population-based validation study of the 8th edition UICC/AJCC TNM staging system for cutaneous melanoma. *BMC Cancer*. 2022;22:720.
- Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:757–67.
- Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion dissection or observation



- for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med*. 2017;376:2211–22.
14. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2006;355:1307–17.
15. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;370:599–609.
16. Pavri SN, Han G, Khan S, Han D. Does sentinel lymph node status have prognostic significance in patients with acral lentiginous melanoma? *J Surg Oncol*. 2019;119:1060–9.
17. Jeon SY, Hong JW, Lee S, Oh SY, Hong YS, Kim KH, et al. Long-term survival analysis and clinical follow-up in acral lentiginous malignant melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy in Korean patients. *Ann Dermatol*. 2014;26:177–83.
18. Sohng C, Sim HB, Kim JY, Lim Y, Han MH, Lee H, et al. Sentinel lymph node biopsy in acral melanoma: a Korean single-center experience with 107 patients (2006-2018). *Asia Pac J Clin Oncol*. 2021;17:115–22.
19. Otsuka M, Yamasaki O, Kaji T, Iwatsuki K, Asagoe K. Sentinel lymph node biopsy for 102 patients with primary cutaneous melanoma at a single Japanese institute. *J Dermatol*. 2015;42:954–61.
20. Noro S, Yamazaki N, Nakanishi Y, Yamamoto A, Sasajima Y, Kawana S. Clinicopathological significance of sentinel node biopsy in Japanese patients with cutaneous malignant melanoma. *J Dermatol*. 2011;38:76–83.
21. Fujisawa Y, Otsuka F. The benefit of a sentinel lymph node biopsy and adjuvant therapy in thick (> 4mm) melanoma: multicenter, retrospective study of 291 Japanese patients. *Melanoma Res*. 2012;22:362–7.
22. Ito T, Moroi Y, Oba J, Nakahara T, Takeuchi S, Uchi H, et al. The prognostic value of a reverse transcriptase-PCR assay of sentinel lymph node biopsy for patients with cutaneous melanoma: a single-center analysis in Japan. *Melanoma Res*. 2012;22:38–44.
23. Nunes LF, Mendes GLQ, Koifman RJ. Sentinel lymph node biopsy in patients with acral melanoma: analysis of 201 cases from the Brazilian National Cancer Institute. *Dermatol Surg*. 2019;45:1026–34.
24. Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. *Ann Surg*. 1991;214:491–501.
25. Balch CM, Morton DL, Gershenwald JE, McMasters KM, Nieweg OE, Powell B, et al. Sentinel node biopsy and standard of care for melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:872–5.
26. Francischetto T, Spector N, Neto Rezende JF, De Azevedo Antunes M, De Oliveira Romano S, Small IA, et al. Influence of sentinel lymph node tumor burden on survival in melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1152–8.
27. Marek AJ, Ming ME, Bartlett EK, Karakousis GC, Chu EY. Acral lentiginous histologic subtype and sentinel lymph node positivity in thin melanoma. *JAMA Dermatol*. 2016;152:836–7.
28. Bello DM, Chou JF, Panageas KS, Brady MS, Coit DG, Carvajal RD, et al. Prognosis of acral melanoma: a series of 281 patients. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:3618–25.
29. Egger ME, McMasters KM, Callender GG, Quillo AR, Martin RCG, 2nd, Stromberg AJ, et al. Unique prognostic factors in acral lentiginous melanoma. *Am J Surg*. 2012;204:874–80.



## ARTIGO ORIGINAL

## Evolução a longo prazo da dermatomiosite juvenil associada à lipodistrofia: experiência em hospital universitário<sup>☆,☆☆</sup>



Igor Kapetanović <sup>a,b</sup>, Mirjana Gajić-Veljić <sup>a,c,b</sup>, Branka Bonači-Nikolić <sup>a,c,b</sup>  
e Miloš Nikolić <sup>a,c,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Clínica de Dermatologia e Venereologia, University Clinical Center of Serbia, Belgrado, Sérvia

<sup>b</sup> Clínica de Alergia e Imunologia, University Clinical Center of Serbia, Belgrado, Sérvia

<sup>c</sup> University of Belgrade School of Medicine, Belgrado, Sérvia

Recebido em 5 de julho de 2024; aceito em 3 de setembro de 2024

### PALAVRAS-CHAVE

Dermatomiosite;  
Lipodistrofia;  
Terapêutica

### Resumo

**Fundamentos:** Dermatomiosite juvenil (DMJ) é miopatia rara. A lipodistrofia é complicação subnotificada da DMJ crônica.

**Objetivo:** Avaliar a evolução a longo prazo da DMJ associada à lipodistrofia.

**Métodos:** Estudo retrospectivo de pacientes com DMJ que desenvolveram lipodistrofia, diagnosticados e tratados entre 1º de janeiro de 1990 e 31 de dezembro de 2023, em clínica de dermatologia universitária. O seguimento médio foi de 150,8 meses (variação de 29 a 291).

**Resultados:** A lipodistrofia foi diagnosticada em cinco crianças (quatro meninas e um menino, com idades entre 3 e 14 anos) de 22 pacientes com DMJ (17 meninas e cinco meninos). Quatro pacientes apresentavam lipodistrofia parcial e um apresentava lipodistrofia focal que ocorreu 34,2 meses (período médio) após os sintomas iniciais da DMJ. Todas as cinco crianças apresentaram positividade para anticorpos antinucleares, mas nenhuma tinha anticorpos específicos/associados à dermatomiosite. Malignidade ou envolvimento visceral não foram encontrados. Na apresentação da DMJ, todos os cinco pacientes apresentavam vitamina D sérica baixa, e o IMC variou de 14,3 a 20,7. Os níveis de triglicérides e glicemia de jejum eram normais em todos os pacientes, enquanto o colesterol estava elevado em um paciente. Apesar da terapia imunossupressora (TIS) padrão, dois de quatro pacientes com lipodistrofia inicialmente parcial progrediram para lipodistrofia generalizada, e quatro de cinco pacientes desenvolveram calcinose 46 meses (período médio) após o diagnóstico de DMJ. Na última consulta, três de cinco pacientes tinham curso crônico de DMJ, necessitando de TIS, enquanto dois de cinco pacientes estavam em remissão, sem TIS, apenas com lipodistrofia residual.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501130>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Kapetanović I, Gajić-Veljić M, Bonači-Nikolić B, Nikolić M. Long-term outcome of juvenile dermatomyositis associated with lipodystrophy: experience of a university hospital. An Bras Dermatol. 2025;100:501130.

<sup>☆☆</sup> Trabalho realizado no University Clinical Center of Serbia e University of Belgrade, Belgrado, Sérvia.

\* Autor para correspondência.

E-mail: milos.nikolic@med.bg.ac.rs (M. Nikolić).

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:** Estudo retrospectivo.

**Conclusões:** Durante o período de 34 anos, cinco (23%) de 22 pacientes com DMJ desenvolveram lipodistrofia. Não foram encontradas complicações metabólicas. Todos os pacientes tiveram atraso significativo no diagnóstico de DMJ. O diagnóstico precoce e TIS são necessários para reduzir o risco de lipodistrofia, complicação grave e crônica da DMJ.

© 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

Dermatomiosite (DM) é doença rara e crônica do tecido conjuntivo, que afeta principalmente a pele e os músculos. A DM é de etiologia desconhecida, apresentando-se como doença do adulto ou na forma juvenil (início antes dos 18 anos). A dermatomiosite juvenil (DMJ) é a miopatia pediátrica mais comum, com incidência estimada de aproximadamente 3,1 crianças por milhão.<sup>1</sup> Fraqueza muscular proximal e lesões cutâneas características são manifestações clínicas essenciais, juntamente com sinais de miopatia inflamatória extensora proximal. Antes da era dos glicocorticoides, a DMJ levava à morte 1/3 dos pacientes, mas com o avanço da terapia e do diagnóstico, a mortalidade diminuiu para 2% a 3,1% atualmente relatados.<sup>2-4</sup> Embora muitos alcancem a remissão, complicações a longo prazo e danos específicos ainda podem se desenvolver, como lipodistrofia, calcinose, fraqueza residual, contraturas articulares, atrofia muscular, hirsutismo, falha de crescimento e disfagia.<sup>4,5</sup>

A lipodistrofia é complicação menos frequente, mas significativa, da DMJ e pode ser localizada ou generalizada. A lipodistrofia pode ser adquirida ou congênita e pode estar associada a anormalidades metabólicas, como hiperlipidemia, tolerância à glicose prejudicada, diabetes *mellitus* resistente à insulina, acantose nigricans, hepatomegalia.<sup>6,7</sup> A lipodistrofia adquirida (LDA) tem sido associada a doenças autoimunes<sup>7</sup> e a LDA infantil tem sido associada à DMJ,<sup>7</sup> lúpus eritematoso sistêmico (LES),<sup>8</sup> paniculite,<sup>9</sup> síndrome de Sjögren e artrite reumatoide juvenil.<sup>10,11</sup> Curiosamente, a lipodistrofia está associada quase exclusivamente à DMJ, embora tenham sido publicados relatos de casos de lipodistrofia associada à dermatomiosite de início na idade adulta.<sup>12-16</sup> A prevalência de lipodistrofia em pacientes com DMJ varia de 7,93% a 40%.<sup>4,5,7,12,17-21</sup> A lipodistrofia na DMJ pode ser categorizada em três fenótipos, dependendo da distribuição da perda de gordura subcutânea: generalizada (perda na face, tronco, abdome e todas as extremidades), parcial (extremidades superiores e/ou inferiores, com preservação relativa do abdome e tronco) ou focal (áreas localizadas, resultando em depressão da superfície da pele ou covinhas).<sup>6,22,23</sup>

Este relato apresenta quatro meninas e um menino com DMJ que desenvolveram diferentes fenótipos de lipodistrofia. São descritas as manifestações clínicas da DMJ e lipodistrofia associada, análises laboratoriais, complicações e opções de tratamento durante o seguimento a longo prazo.

## Materiais e métodos

A partir do banco de dados disponível foi conduzida revisão retrospectiva e análise de dados clínicos de pacientes com

DMJ confirmada associada à lipodistrofia no Departamento de Dermatologia Pediátrica do University Clinical Center da Sérvia entre 1º de janeiro de 1990 e 31 de dezembro de 2023. A busca nos bancos de dados PubMed e Medline foi realizada usando as palavras-chave “*lipodystrophy*” OR “*lipoatrophy*” AND “*juvenile dermatomyositis*”. A busca reversa de citações foi realizada e casos adicionais foram identificados.

## Resultados

Vinte e dois pacientes com DMJ (17 meninas, cinco meninos – proporção de 3,4:1 sexo feminino:masculino) foram diagnosticados e/ou encaminhados para o departamento. Erupção cutânea foi vista em todos os pacientes do presente estudo com DMJ (22/22) como a queixa mais frequente na apresentação inicial, seguida por artralgia, mialgia e fraqueza isoladamente, que foram observadas em 54,5% dos pacientes (12/22), respectivamente, enquanto 36,4% tiveram uma infecção anterior (8/22). Durante período de 34 anos, 477 pacientes adultos com DM (351 do sexo feminino, 126 do sexo masculino – proporção de 2,79:1,0 sexo feminino:masculino) foram diagnosticados. A DMJ representou aproximadamente 4,2% de todos os casos de DM e foi 26,5 vezes menos frequente na presente experiência.

Lipodistrofia foi encontrada em 22,7% dos pacientes com DMJ (5/22; quatro meninas e um menino, com idades entre 3 e 14 anos). O tempo entre os sintomas e o diagnóstico de DMJ foi de 8,8 meses (variação de 2 a 20) e a lipodistrofia ocorreu 34,2 meses (período médio) após os sintomas iniciais de DMJ. O período médio de seguimento foi de 150,8 meses (variação de 29 a 291). De acordo com os critérios de classificação da European League against Rheumatism e do American College of Rheumatology (EULAR/ACR) para miopatias inflamatórias idiopáticas adultas e juvenis e seus principais subgrupos, os pacientes tiveram escore de miopatias inflamatórias idiopáticas (MII) de 10,4, 12,1, 11,2, 12,1 e 11,3, respectivamente, e foram categorizados como definitivos.<sup>24</sup> Todos os pacientes foram classificados como crônicos contínuos. Não foram detectados envolvimento de órgãos internos específicos e malignidade durante o seguimento em longo prazo. Todos os cinco pacientes tinham níveis de triglicérides, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e glicemia de jejum normais na apresentação da lipodistrofia. Apenas um de cinco dos pacientes tinha níveis elevados de colesterol, 6,38 (v.n. < 5,20 mmol/L). Nenhum paciente tinha acantose nigricans na apresentação e durante o seguimento. Todas as crianças tinham anticorpos antinucleares (ANA; tabela 1), mas nenhuma tinha anticorpos específicos para miosite (MSA, do inglês *myositis-specific autoantibodies*; anti-Jo, anti PL-7, anti PL-12, anti Mi-2 e

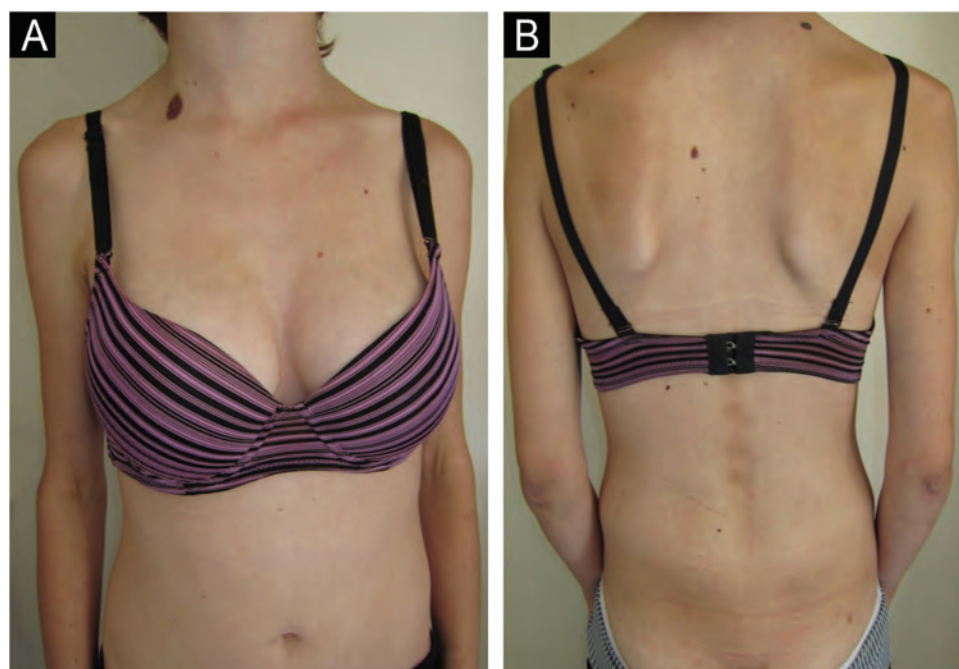
**Tabela 1** Apresentação clínica e seguimento a longo prazo de cinco pacientes com DMJ e lipodistrofia

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	<sup>a</sup> Paciente 4	Paciente 5
Idade no diagnóstico em anos, sexo	14, F	8, F	8, F	6, F	3, M
Duração dos sintomas da DMJ no diagnóstico (meses)	6	2	20	10	6
Seguimento, meses (anos)	185 (15,4)	179 (14,9)	70 (5,8)	29 (2,4)	291 (24,2)
Doenças associadas	Doença celíaca	Nenhuma	Constituição atópica	Nenhuma	Nenhuma
Curso da doença, última consulta	Apenas lipodistrofia residual, sem terapia	Apenas lipodistrofia residual, sem terapia	Crônico contínuo, TIS de baixa dose	Crônico contínuo, TIS de baixa dose	Crônico contínuo. TIS irregular
<b>Lipodistrofia e calcinose</b>					
<b>Lipodistrofia</b>	Generalizada	Focal	Generalizada	Parcial	Parcial
Distribuição	Área zigomática, tronco, glúteo, coxas, extremidades superiores	Unilateral (esquerda) região bucinadora	Aspectos laterais da face, extremidades superiores proximais, região lombossacra, glúteo	Extremidades superiores proximais bilaterais	Cintura escapular/mãos
Meses desde os sintomas da DMJ	21	20	21	6	103
Meses desde o diagnóstico da DMJ	15	18	1	0	97
Progressão	+ (de parcial)	-	+ (de parcial)	-	-
<b>Calcinose cutânea</b>	-	+	+	+	+
Meses desde o diagnóstico de DMJ	-	37	57	18	72
<b>DMJ no diagnóstico</b>					
Score MII <sup>a</sup>	10,4	12,1	11,2	12,1	11,3
Contraturas musculares/articulares	-	-	+	+	+
Eritema facial	+	+	+	+	+
Sinal do heliotrópio e edema	+	+	+	+	+
Pápulas ou sinal de Gottron	+	+	+	+	+
Sinal do V	+	-	-	-	-
Sinal do xale	-	-	-	-	-
<b>IMC, hipertricose</b>					
IMC no diagnóstico	20,3	15,8	14,3	15,8	20,7
IMC, último exame	17,0	19	17,9	15,8	27,5
Hipertricose no diagnóstico	-	-	-	-	-
Hipertricose, último exame	-	-	-	+	+
<b>Resultados laboratoriais e exames complementares na apresentação</b>					
ANA, células HEp-2 nucleoplasma, L/título	Homogêneo 160	Homogêneo 160	Homogêneo 320	Homogêneo 640	Pontilhado 80
C3 (0,7-1,73 g/L)	0,8	0,9	1,210	1,1	0,81
C4 (0,12-,36 g/L)	0,18	0,24	0,18	0,2	0,24
CK (0-154 U/L)	↑ 444	↑ 783	90	90	↑ 759
LDH (F < 580, M < 760)	↑ 1691	↑ 859	↑ 1261	↑ 1261	423
Vit D3 (75-210 nmol/L)	↓ 26,4	↓ 25,8	↓ 40,5	↓ 36,3	↓ 11,2
ENMG	Miopatia leve	Miopatia leve	Normal	Normal	Miopatia leve

F, feminino; M, masculino; ANA, anticorpo antinuclear; DMJ, dermatomiosite juvenil; CK, creatina quinase; LDH, lactato desidrogenase; ECG, eletrocardiograma; ENMG, eletroneuromiografia; U/S, ultrassom; MII, miopatias inflamatórias idiopáticas; TIS, terapia imunossupressora.

<sup>a</sup> Critérios de classificação EULAR/ACR para MII juvenil e em adulto (definitivo > 7,5 sem biopsia muscular).





**Figura 1** (A-B) Paciente n° 3 com lipodistrofia generalizada progressiva de membros superiores proximais, ombros, região glútea e lombossacra, 13 meses após o diagnóstico de DMJ.

anti-SRP) e associados (anti-RNP, anti PM-Scl70, anti PM-Scl-100, anti-Ku, anti-SSA/Ro 52). Nenhum paciente tinha níveis baixos de complemento C3 e/ou C4. Quatro de cinco pacientes desenvolveram calcinose após o diagnóstico de DMJ (período médio de 46 meses, variação de 18 a 72 meses). Todos os pacientes apresentavam baixo nível sérico de vitamina D na apresentação de DMJ. Na apresentação e durante o seguimento, todos os pacientes tinham eletrocardiograma, ultrassom do abdome e do coração, raio-X de tórax e testes de função pulmonar normais.

### Paciente 1

Paciente do sexo feminino, caucasiana, de 14 anos, foi admitida com histórico de seis meses de sinais cutâneos e fraqueza muscular proximal. As características clínicas e os exames laboratoriais estão listados na tabela 1. Combinação de prednisona 60 mg (1 mg/kg/dia) com redução subsequente, cloroquina (CQ) 250 mg/dia (posteriormente trocada para hidroxicloroquina – HCQ 200 mg, 2x/dia) junto com corticosteroides tópicos, e então inibidores tópicos de calcineurina (ITC) foram iniciados. Após seis meses, metotrexato oral (MTX) 15 mg semanalmente foi instituído. A lipodistrofia apareceu pela primeira vez na região bucinadora e no tronco 15 meses após o diagnóstico de DMJ (21 meses a partir dos sintomas iniciais de DMJ). Apesar da terapia, após 13 meses, o fenótipo parcial progrediu para lipodistrofia generalizada com as regiões glúteas e coxas (28 meses após o diagnóstico) e extremidades superiores (69 meses após o diagnóstico) sendo afetadas, respectivamente (fig. 1). Cinco anos após o diagnóstico, ocorreu recidiva da DMJ; seis ciclos de metilprednisolona intravenosa pulsada (IVMP) 500 mg ( $\approx$  10 mg/kg/dia) por três dias e MTX oral

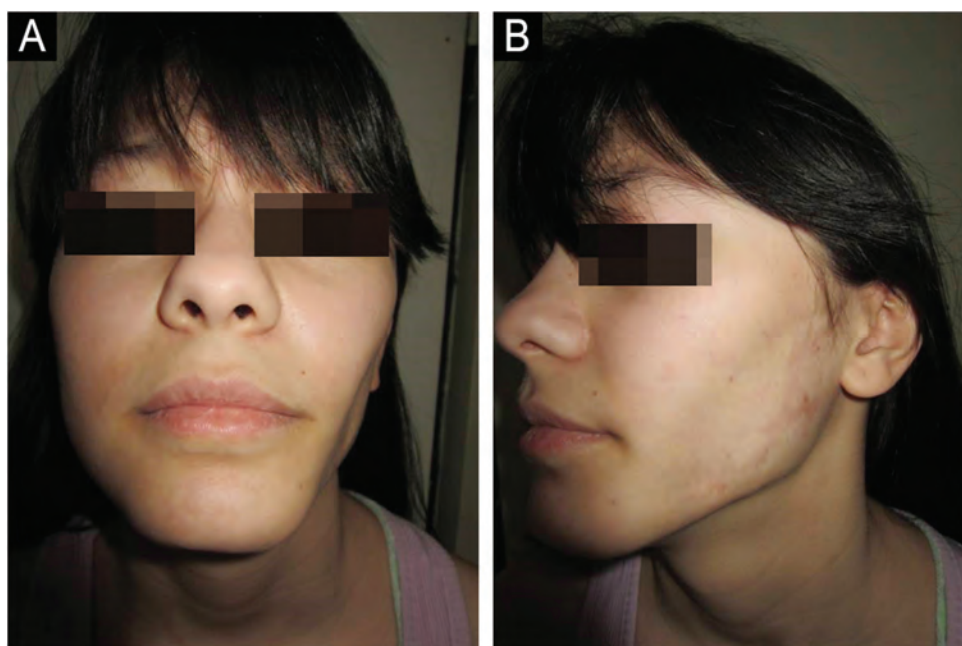
levaram à remissão sem recidiva pelos quatro anos seguintes, mas a lipodistrofia persistiu.

### Paciente 2

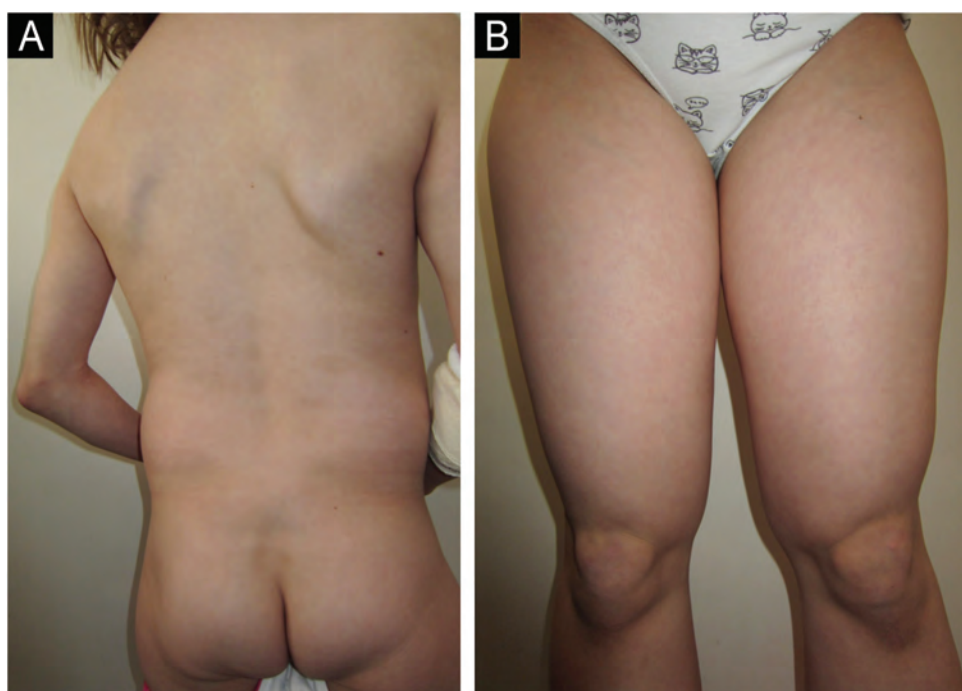
Paciente do sexo feminino, caucasiana, de 8 anos, foi encaminhada com histórico de dois meses de eritema facial e de extremidades, juntamente com fraqueza muscular proximal e dor. Prednisona 30 mg diariamente (1 mg/kg/dia, posteriormente reduzida) e CQ 125 mg/dia, levaram à remissão 29 meses após o diagnóstico. Atrofia subcutânea leve da região bucinadora esquerda ocorreu 18 meses após o diagnóstico (20 meses após os sintomas iniciais) e progrediu (fig. 2). Curiosamente, 37 meses após o diagnóstico e 19 meses após o início da lipodistrofia, calcinose leve foi observada na região atrófica. A dose de manutenção de CQ 125 mg/dia foi administrada por nove meses no total e, em seguida, descontinuada. A paciente ficou livre de lesões e sintomas durante o período de seguimento restante, exceto por lipodistrofia com calcinose na região bucinadora esquerda.

### Paciente 3

Paciente do sexo feminino, caucasiana, de 8 anos, foi internada com histórico de 20 meses de eritema facial e fraqueza muscular simétrica. Um mês após o diagnóstico (21 meses após os sintomas iniciais), a lipodistrofia apareceu, primeiro nas extremidades superiores proximais. Nove ciclos de pulso de três dias (IVMP) 700 mg ( $\approx$  30 mg/kg/dia), seguidos por prednisona 50 mg/dia (2 mg/kg/dia) com redução gradual subsequente, azatioprina 25 mg, 3x/dia (3,1 mg/kg/dia) e HCQ 100 mg/dia (4,1 mg/kg/dia) junto com ITC foram insti-



**Figura 2** (A-B) Paciente nº 2 com lipodistrofia mostrando atrofia subcutânea da região bucinadora esquerda, 48 meses após o diagnóstico de DMJ.



**Figura 3** (A-B) Paciente nº 1 com lipodistrofia generalizada progressiva das regiões glúteas, coxas e membros superiores, 69 meses após o diagnóstico de DMJ.

tuídos. Após nove meses, a remissão da DMJ foi alcançada, mas a lipodistrofia parcial progrediu para generalizada, pois os aspectos laterais da face, a região glútea, a região lombossacral e os ombros também foram afetados (figs. 3 e 4). Calcinose no joelho esquerdo foi observada 57 meses após o diagnóstico.

#### Paciente 4

Paciente do sexo feminino, de 6 anos, foi internada com histórico de 10 meses de eritema facial, artralgia e fraqueza muscular generalizada. Seis meses após os primeiros sintomas de DMJ, atrofia bilateral do tecido adiposo subcutâneo



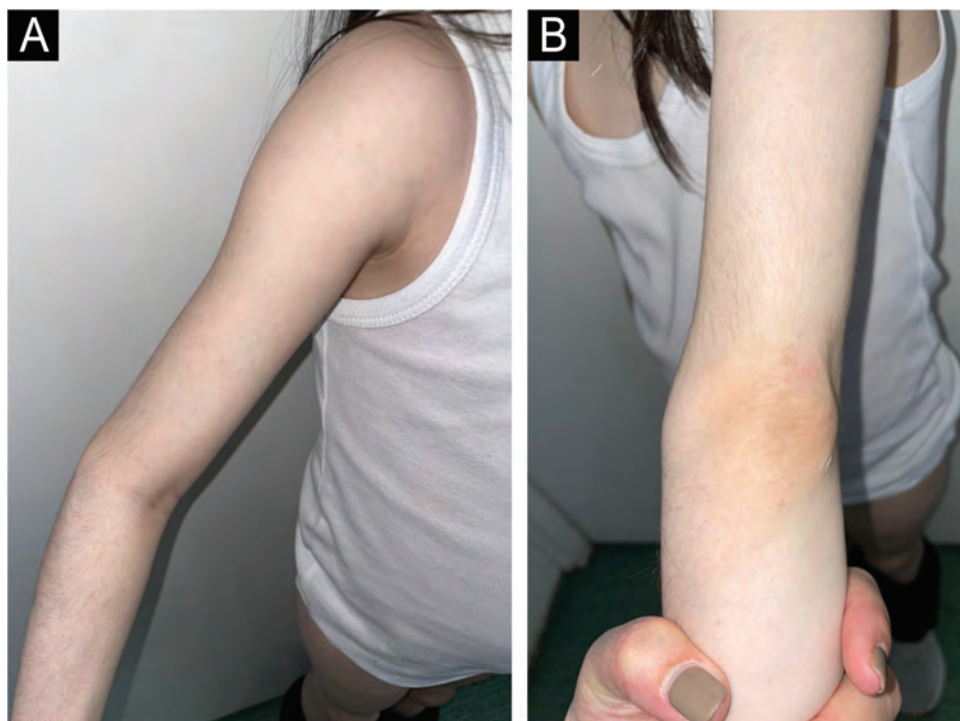
**Figura 4** Paciente n° 3 com lipodistrofia das regiões laterais da face e ombros, 13 meses após o diagnóstico de DMJ.

na parte superior dos braços apareceu e permaneceu estável durante o seguimento (figs. 5 e 6). Doze ciclos de pulso de três dias (IVMP) variando de 320 mg ( $\approx 15$  mg/kg/dia) a 640 mg ( $\approx 30$  mg/kg/dia) no último ciclo, seguidos por prednisona 20 mg/dia (0,93 mg/kg/dia), mas aumentados



**Figura 6** Paciente n° 4 com eritema facial, sinal do heliotrópio e edema palpebral.

para 40 mg/dia (1,9 mg/kg/dia) em um mês decorrente do agravamento da fraqueza muscular com redução subsequente, MTX 15 mg SC semanalmente e HCQ 100 mg/dia (4,8 mg/kg/dia) junto com ITC foram instituídos. Após 12 meses, a força muscular melhorou, mas a fraqueza per-



**Figura 5** (A-B) Paciente n° 4 com lipodistrofia estável mostrando atrofia bilateral na parte superior dos braços, 16 meses após o diagnóstico de DMJ.





**Figura 7** (A-B) Paciente nº 5 com lipodistrofia nos músculos da cintura escapular e mãos, além de calcinose na mão direita e eritema de tronco, 290 meses após o diagnóstico de DMJ.

sistiu, especialmente nas extremidades inferiores, mas os parâmetros laboratoriais não foram notáveis. Calcinose dos joelhos e região dorsal das mãos foram observadas 18 meses após o diagnóstico de DMJ. Lipodistrofia dos braços persistiu durante o seguimento, apesar da terapia imunossupressora (TIS) crônica contínua de baixa dose (tabela 1).

### Paciente 5

Paciente do sexo masculino, de 3 anos, apresentou histórico de seis meses de sinais cutâneos, mal-estar, dor muscular e fraqueza. Curso de dois anos de TIS (prednisona oral 1-1,5 mg/kg, dois ciclos de pulso de três dias de IVMP 600 mg, dois ciclos de imunoglobulina intravenosa (IVIG) e MTX 12,5-20 mg/semana) levou à melhora. A calcinose apareceu após quase seis anos no antebraço e progrediu para o cotovelo esquerdo, joelho e mão direitos (após oito anos) e glúteo (após nove anos). Atrofia do tecido adiposo subcutâneo nos músculos da cintura escapular e mãos apareceu 97 meses após o diagnóstico, sem progressão durante o seguimento. Ao longo dos 20 anos seguintes, o paciente teve múltiplos episódios de piora da fraqueza muscular e lesões cutâneas (figs. 7 e 8). A terapia de manutenção consistiu em prednisona oral com dosagens variadas, antimaláricos sistêmicos e ITC, mas o paciente não toma TIS regularmente.

### Discussão

Lipodistrofia é uma complicação rara da DMJ e provavelmente é subnotificada. O início da DMJ ocorre principalmente entre 4 e 10 anos, com uma proporção de 2,7:1 do sexo feminino:masculino em caucasianos.<sup>25</sup> Resultados semelhantes foram observados no presente estudo, com início variando de 3 a 14 anos e proporção de 3,4:1 do sexo feminino:masculino. Misra et al. descreveram 35 pacientes com LDA infantil, sete dos quais tinham doença autoimune associada, mas apenas uma DMJ.<sup>11</sup> Por outro lado, no estudo de Pope et al. com 30 crianças com LDA infantil, o diagnóstico subjacente mais frequente foi DMJ



**Figura 8** Paciente nº 5 com calcinose em cotovelo esquerdo, 290 meses após o diagnóstico de DMJ.

com 78%, isoladamente ou em associação a outras doenças autoimunes, como artrite reumatoide juvenil em 17%.<sup>10</sup> A DMJ difere de outras doenças autoimunes, como o LES, que foi relatado como ocorrendo de 4 a 37 anos após o início da lipodistrofia,<sup>26</sup> enquanto a DM geralmente precede o início da lipodistrofia.<sup>11,12</sup> O tempo médio entre os sintomas iniciais da DMJ e o início da lipodistrofia foi de 34,2 meses (tabela 1). De um modo geral, o tempo de início é bem menor do que 3 a 4,6 anos, como relatado na literatura.<sup>10,12</sup>

Um estudo da gordura subcutânea comparou 20 pacientes com DMJ (dos quais 40% tinham lipodistrofia) com controles e mostrou que os pacientes com DMJ tinham IMC menor (a diferença entre controles e pacientes foi de  $7,6 \pm 4,4$  kg).<sup>17</sup> O índice de massa corporal (IMC) foi menor em comparação aos controles, mas não foi estatisticamente significativo.<sup>17</sup> Nos pacientes do presente estudo, o IMC variou de 14,3 a 20,7.

A revisão mais abrangente avaliando anormalidades clínicas e metabólicas em DMJ com lipodistrofia (28 pacientes) e comparando-as com DMJ sem lipodistrofia foi realizada



por Bingham et al.<sup>12</sup> A análise determinou atrofia muscular, contraturas articulares, curso crônico de dermatomiosite contínua e calcinose como as características discriminatórias mais significativas ao comparar DMJ com e sem lipodistrofia. Calcinose, contraturas articulares, paniculite e atrofia muscular foram consideradas preditores para o desenvolvimento de lipodistrofia em DMJ.<sup>12</sup> No presente relato, quatro de cinco pacientes (80%) tinham calcinose, mas em três de cinco a lipodistrofia precedeu a calcinose, enquanto em um de cinco pacientes a calcinose precedeu a lipodistrofia em dois anos.

A incidência de calcinose na DMJ é de 12% a 70%.<sup>4,5,17-19,27,28</sup> No presente estudo, o início da calcinose após o diagnóstico de DMJ variou de 37 a 72 meses (média de 46 meses).

Relatos publicados mostraram que a IVMP é eficaz em encurtar a duração da erupção cutânea na DMJ, diminuir o comprometimento funcional e prevenir o desenvolvimento de calcinose.<sup>27,29</sup> É bem conhecido o fato que a IVMP é inadequada para prevenir lipodistrofia e calcinose se o diagnóstico de DMJ for tardio.<sup>30</sup> Huber et al. relataram 12 de 31 pacientes com DMJ em IVMP com calcinose *versus* 12 de 34 com calcinose no grupo não tratado com IVMP.<sup>5</sup> Apesar do número limitado do presente estudo, quatro de cinco pacientes que receberam IVMP tiveram remissão parcial ou total, e enzimas musculares foram estabilizadas em todos os pacientes, mas infelizmente a lipodistrofia progrediu em dois pacientes, apesar de receberem IVMP e TIS agressiva.

Em termos de progressão, Bingham et al. declararam que de oito casos de lipodistrofia generalizada, apenas um apresentou primeiro lipodistrofia parcial, enquanto a lipodistrofia focal nunca progrediu para parcial ou generalizada.<sup>12</sup>

Bingham et al. relataram<sup>12</sup> que nenhum dos pacientes com lipodistrofia tinha autoanticorpos específicos para miosite (MSA), o que está de acordo com os achados do presente estudo, pois todos os pacientes eram negativos para MSA. Infelizmente, não foram testados anticorpos anti-p155, que foram relatados em 23% a 29% dos pacientes com DMJ.<sup>31</sup> O anticorpo anti-p155 foi encontrado com mais frequência em pacientes com DMJ com lipodistrofia em comparação com aqueles com DMJ sem lipodistrofia (seis de sete [83%] vs. 27/76 [36%];  $p = 0,014$ ), enquanto também foi mais frequente na lipodistrofia generalizada em comparação com a lipodistrofia parcial ou focal.<sup>12</sup> Além disso, o anti-p140 foi relatado em 23% dos pacientes com associação com calcinose.<sup>32</sup> Em uma revisão retrospectiva de 96 pacientes com DMJ, nenhuma diferença significativa em relação a idade, escores de atividade da doença ou lipodistrofia foi observada entre DMJ anti-P155/140 positivo, DMJ com outros MSA positivos e DMJ com MSA negativo e as proporções de gordura tronco:perna foram semelhantes entre os três grupos.<sup>33</sup> Um mecanismo potencial de lipodistrofia é a desregulação da via alternativa do complemento. A lipodistrofia tem sido associada à presença do fator nefrítico C3 do anticorpo IgG que utiliza a capacidade dos adipócitos de formar C3 convertase em suas adjacências e induz a lise mediada por complemento dos adipócitos.<sup>11</sup> Misra et al. mostraram que 67% de seus pacientes com lipodistrofia parcial adquirida tinham baixos níveis de C3, e 83% tinham fator nefrítico C3.<sup>11</sup> Por outro lado, Bingham et al. relataram que a maioria de seus pacientes tinha níveis normais de C3, incluindo todas as lipodistrofias parciais em pacientes

com DMJ.<sup>12</sup> Isso está de acordo com a presente análise, pois todos os pacientes do presente estudo tinham níveis normais de C3.

Relatos demonstraram que pacientes com lipodistrofia generalizada adquirida têm níveis baixos de leptina.<sup>5,34</sup> Enquanto isso, em um estudo transversal de 59 pacientes com DMJ, a coorte com DMJ tinha níveis mais altos de leptina em comparação aos controles pareados por idade/sexo.<sup>35</sup> Os níveis de visfatina e apelin-12 eram mais altos em pacientes com DMJ ativa *versus* DMJ inativa e níveis mais baixos de adiponectina foram encontrados em pacientes com lipodistrofia associada a DMJ em comparação a pacientes com DMJ sem lipodistrofia.<sup>35</sup> Disfunção metabólica, incluindo resistência à insulina, diabetes, hipertrigliceridemia e esteato-hepatite não alcoólica pode ser observada. A hipertrigliceridemia foi considerada a primeira anormalidade metabólica em pacientes com DMJ, seguida por hirsutismo e lipodistrofia.<sup>17</sup> A especificidade da hipertrigliceridemia em pacientes com DMJ e lipodistrofia é de 71% a 100% (12/18, 4/4, 17/24)<sup>7,12,17</sup> enquanto em pacientes com DMJ sem lipodistrofia, variou de 17% (9/53)<sup>19</sup> a 50% (10/20).<sup>17</sup> HDL baixo, LDL e colesterol altos também estão associados com DMJ e lipodistrofia.<sup>10-12,17,35</sup> Este é um contraste gritante, pois no presente estudo os triglicérides eram normais em todos os pacientes. O colesterol foi avaliado em todos os cinco pacientes e estava elevado apenas no paciente 3. Em segundo lugar, a resistência à insulina e o diabetes foram relatados como complicações associadas na DMJ, em percentuais mais altos nos pacientes com lipodistrofia, especialmente nas formas generalizada e parcial.<sup>5,7,12</sup> Com base em 20 pacientes com DMJ (oito dos quais tinham lipodistrofia), um estudo mostrou que nenhum paciente tinha teste oral de tolerância à glicose (TOTG) anormal.<sup>17</sup> Nenhum dos pacientes do presente estudo tinha níveis elevados de glicemia de jejum, apesar da terapia com corticosteroides. Há debate se as anormalidades metabólicas no estado lipídico e a hiperinsulinemia são causadas pelo tratamento com corticosteroides ou pela DMJ e/ou lipodistrofia.<sup>11</sup> Ilowite et al. mostraram diferença nos padrões característicos de dislipoproteinemia decorrente de corticosteroides em comparação com a atividade da doença em pacientes pediátricos com lúpus. Os corticosteroides resultaram em HDL, VLDL e triglicérides elevados, enquanto a atividade da doença causou HDL baixo, VLDL e triglicérides elevados.<sup>36</sup> Portanto, HDL baixo e triglicérides elevados indicaram que a dislipoproteinemia estava relacionada à doença.<sup>7,12</sup>

Em termos de biomarcadores validados para atividade de DMJ, neopterinina, CXCL11 e galectina-9 foram considerados prospectivos.<sup>37</sup> Além disso, IFN tipo I elevado foi correlacionado com atividade de doença de pele e o escore do gene regulado por interferon foi significativamente maior em DMJ do que em controles, correlacionando-se moderadamente com atividade de DMJ e fortemente com atividade cutânea em pacientes anti-TIF1 positivos.<sup>38</sup>

Complicações metabólicas em outras formas de lipodistrofia demonstraram responder a tiazolidinedionas (troglitazona 200–600 mg diariamente), causando diminuição dos níveis de hemoglobina A1c, níveis de triglicérides, níveis de ácidos graxos livres e aumento de gordura corporal em média de 2,4 pontos percentuais.<sup>39</sup> Lebastchi et al. relataram três casos de lipodistrofia associada a doenças autoimunes (uma

criança tinha DMJ), mostrando que o tratamento de quatro a seis anos com metreleptina (0,02–0,04 mg/kg SC) reduziu a resistência à insulina e a hipertrigliceridemia sem alterar ou piorar a doença autoimune.<sup>34</sup>

Todos os pacientes do presente estudo apresentavam baixo nível sérico de vitamina D na apresentação da DMJ (tabela 1). O papel essencial da vitamina D na homeostase óssea é bem conhecido, mas a vitamina D tem múltiplos efeitos imunomoduladores, incluindo a regulação da resposta imune. Anteriormente, foi demonstrado que a deficiência de vitamina D está associada à atividade da doença em pacientes com DMJ.<sup>40</sup> É importante que crianças e adolescentes suplementem a vitamina D de acordo com as recomendações atuais. Mais estudos bem elaborados são necessários para determinar a significância potencial dos baixos níveis séricos de vitamina D que foram encontrados em todos os pacientes do presente estudo com lipodistrofia associada à DMJ.

## Conclusão

A lipodistrofia é complicação rara, significativa e provavelmente subnotificada da DMJ. Durante o período de 34 anos, cinco de 22 (23%) pacientes com DMJ desenvolveram lipodistrofia. Não foram encontradas complicações metabólicas. Todos os cinco pacientes tiveram atraso significativo no diagnóstico da DMJ. Apesar da TIS padrão subsequente, dois de cinco pacientes progrediram para lipodistrofia generalizada e quatro de cinco pacientes desenvolveram calcinose. A implementação precoce de TIS intensiva é necessária para reduzir o risco de lipodistrofia, como uma complicação crônica da DMJ. Mais estudos prospectivos usando medidas de desfecho validadas são necessários para uma terapia mais precisa e evolução a longo prazo da lipodistrofia associada à DMJ.

## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

Igor Kapetanović: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; elaboração e redação do manuscrito; análise estatística; concepção e planejamento do estudo; revisão crítica do manuscrito.

Mirjana Gajić-Veljić: 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.

Branka Bonači-Nikolić: 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; elaboração e redação do manuscrito.

Miloš Nikolić: 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.

## Agradecimentos

MN, BBN e MGV receberam suporte do Ministério da Educação, Ciência e Desenvolvimento Tecnológico da República da Sérvia, Subvenção n° 100200.

## Referências

- Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Roettcher P, Bowyer S, Dyer A, et al. US Incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: results from the national institute of arthritis and musculoskeletal and skin diseases registry. *Arthritis Rheum.* 2003;49:300–5.
- Bitnum S, Daeschner CW Jr, Travis LB, Dodge WF, Hopps HC. Dermatomyositis. *J Pediatr.* 1964;64:101–31.
- Huber A, Feldman BM. Long-term outcomes in juvenile dermatomyositis: how did we get here and where are we going? *Curr Rheumatol Rep.* 2005;7:441–6.
- Ravelli A, Trail L, Ferrari C, Ruperto N, Pistorio A, Pilkington C, et al. Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:63–72.
- Huber AM, Lang B, LeBlanc CM, Birdi N, Bolaria RK, Malleon P, et al. Medium- and long-term functional outcomes in a multicenter cohort of children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:541–9.
- Garg A, Acquired, inherited lipodystrophies. *N Engl J Med.* 2004;350:1220–34.
- Huemer C, Kitson H, Malleon PN, Sanderson S, Huemer M, Cabral DA, et al. Lipodystrophy in patients with juvenile dermatomyositis: evaluation of clinical and metabolic abnormalities. *J Rheumatol.* 2001;28:610–5.
- Haas N, Henz BM, Bunikowski R, Keitzer R. Semicircular lipodystrophy in a child with systemic lupus erythematosus after subcutaneous injections with methotrexate. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:432–5.
- Eberhard BA, Ilowite NT. Panniculitis and lipodystrophy. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14:566–70.
- Pope E, Janson A, Khambalia A, Feldman B. Childhood acquired lipodystrophy: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:947–50.
- Misra A, Peethambaram A, Garg A. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35-cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:18–34.
- Bingham A, Mamurova G, Rother KI, Oral E, Cochran E, Premkumar A, et al. Predictors of acquired lipodystrophy in juvenile-onset dermatomyositis and a gradient of severity. *Medicine (Baltimore).* 2008;87:70–86.
- Pretel M, Navedo M, Marques L, Aguado L. Adult dermatomyositis associated with lipodystrophy. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:724–5.
- Badri T, Ben Hmida M, Benmously-Mlika R, Ben Jennet S, Mokhtar I, Fenniche S, et al. Focal lipodystrophy without metabolic disorders in adult dermatomyositis. *Int J Dermatol.* 2013;52:1422–4.

15. Le EN, Abuav R. Lipodystrophy in association with adult-onset dermatomyositis sine myositis: a rare manifestation. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:e46–8.
16. Lee LA, Hobbs KF. Lipodystrophy and metabolic abnormalities in a case of adult dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:S85–7.
17. Verma S, Singh S, Bhalla AK, Khullar M. Study of subcutaneous fat in children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2006;55:564–8.
18. Sharma A, Gupta A, Rawat A, Suri D, Singh S. Long-term outcome in children with juvenile dermatomyositis: a single-center study from north India. *Int J Rheum Dis*. 2020;23:392–6.
19. Mathiesen P, Hegaard H, Herlin T, Zak M, Pedersen FK, Nielsen S. Long-term outcome in patients with juvenile dermatomyositis: a cross-sectional follow-up study. *Scand J Rheumatol*. 2012;41:50–8.
20. McCann LJ, Juggins AD, Maillard SM, Wedderburn LR, Davidson JE, Murray KJ, et al. The juvenile dermatomyositis national registry and repository (UK and Ireland)-clinical characteristics of children recruited within the first 5 yr. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1255–60.
21. Singh S, Bansal A. Twelve years' experience of juvenile dermatomyositis in North India. *Rheumatol Int*. 2006;26:510–5.
22. Misra A, Garg A. Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy: case reports and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:129–46.
23. Park JY, Javor ED, Cochran EK, DePaoli AM, Gorden P. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Metabolism*. 2007;56:508–16.
24. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, et al. 2017 European league against rheumatism/american college of rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1955–64.
25. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile dermatomyositis. In: In: Cassidy JT, Petty RE, editors. *Textbook of pediatric rheumatology*. 4<sup>th</sup> edn. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. p. 465–94.
26. Cronin CC, Higgins TJ, Molloy M. Lupus. C3 nephritic factor and partial lipodystrophy. *QJM*. 1995;88:298–9.
27. Pachman LM. Juvenile dermatomyositis: pathophysiology and disease expression. *Pediatr Clin North Am*. 1995;42:1071–98.
28. Rider LG, Miller FW. Classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997;23:619–55.
29. Callen AM, Pachman LM, Hayford J, Chung A, Ramsey-Goldman R. Intermittent high-dose intravenous methylprednisolone (IVpulse) therapy prevents calcinosis and shortens disease course in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 1994;37:R10.
30. Fisler RE, Liang MG, Fuhlbrigge RC, Yalcindag A, Sundel RP. Aggressive management of juvenile dermatomyositis results in improved outcome and decreases incidence of calcinosis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:505–11.
31. Gunawardena H, Wedderburn LR, North J, Betteridge Z, Dunphy J, Chinoy H, et al. Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:324–8.
32. Gunawardena H, Wedderburn LR, Chinoy H, Betteridge ZE, North J, Ollier WE, et al. Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1807–14.
33. Khojah A, Liu V, Savani SI, Morgan G, Shore R, Bellm J, et al. Association of p155/140 autoantibody with loss of nailfold capillaries but not generalized lipodystrophy: a study of ninety-six children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74:1065–9.
34. Lebastchi J, Ajluni N, Neidert A, Oral EA. A report of three cases with acquired generalized lipodystrophy with distinct autoimmune conditions treated with metreleptin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:3967–70.
35. Marstein HS, Witczak BN, Godang K, Olarescu NC, Schwartz T, Flatø B, et al. Adipokine profile in long-term juvenile dermatomyositis, and associations with adipose tissue distribution and cardiac function: a cross-sectional study. *RMD Open*. 2023;9, e002815.
36. Ilowite NT, Samuel P, Ginzler E, Jacobson MS. Dyslipoproteinemia in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1988;31:859–63.
37. Khojah A, Morgan G, Pachman LM. Clues to disease activity in juvenile dermatomyositis: neopterin and other biomarkers. *Diagnostics (Basel)*. 2021;12:8.
38. Raupov R, Suspitsin E, Preobrazhenskaya EV, Kostik M. Interferon type I signature associated with skin disease in juvenile dermatomyositis. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1214920.
39. Arioglu E, Duncan-Morin J, Sebring N, Rother KI, Gottlieb N, Lieberman J, et al. Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. *Ann Intern Med*. 2000;133:263–74.
40. Robinson AB, Thierry-Palmer M, Gibson KL, Rabinovich CE. Disease activity, proteinuria, and vitamin D status in children with systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *J Pediatr*. 2012;160:297–302.



## ARTIGO ORIGINAL

## Preditores da resposta PASI90 em pacientes com psoríase tratados com inibidores de interleucina: estudo de coorte observacional<sup>☆,☆☆</sup>



Burhan Engin <sup>a,\*</sup>, Yusuf Demir <sup>a</sup>, Sera Nur Yucesoy <sup>a</sup> e Tumay Ak <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Dermatologia, Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Medical Faculty, Istambul, Turquia

<sup>b</sup> Departamento de Clínica Médica, Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Medical Faculty, Istambul, Turquia

Recebido em 27 de julho de 2024; aceito em 11 de setembro de 2024

### PALAVRAS-CHAVE

Modelos de riscos  
proporcionais;  
Psoríase;  
Resultado do  
tratamento;  
Terapia biológica

### Resumo

**Fundamentos:** A psoríase é doença crônica multissistêmica, e a inibição de diferentes vias de citocinas tem sido associada a diferentes respostas ao tratamento.

**Objetivo:** Demonstrar preditores independentes da resposta PASI90 em pacientes com psoríase submetidos à terapia biológica e comparar a eficácia de diferentes classes de biológicos.

**Métodos:** Este estudo transversal foi conduzido em um único centro terciário entre janeiro de 2023 e maio de 2024 e incluiu 623 pacientes (M/F: 320/303). A resposta PASI90 foi o desfecho primário do estudo, e PASI100 foi o desfecho secundário. Análises de regressão de Cox univariada e multivariada foram usadas para identificar preditores de PASI90. A eficácia de diferentes classes de biológicos para atingir as respostas PASI90 e PASI100 foi avaliada usando o método de Kaplan-Meier.

**Resultados:** A idade de início da doença (HR = 1,037; IC95% [1,029-1,044];  $p < 0,001$ ) e não ter sido submetido a tratamento com biológicos anteriormente (HR = 1,261; IC95% [1,046-1,521];  $p = 0,015$ ) foram identificados como preditores significantes da resposta PASI90. Os inibidores de IL23 mostraram eficácia consideravelmente superior em atingir a resposta PASI90 em relação aos inibidores de TNF ( $p = 0,042$ ) e ao ustekinumabe ( $p = 0,027$ ). Além disso, os inibidores de IL17 exibiram eficácia quase significativamente maior em relação aos inibidores de TNF ( $p = 0,090$ ) e ao ustekinumabe ( $p = 0,050$ ). O desempenho das classes de biológicos não foi substancialmente diferente para atingir o PASI100 em geral.

**Limitações do estudo:** A limitação mais importante deste estudo é a coleta retrospectiva de dados.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501132>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Engin B, Demir Y, Yucesoy SN, Ak T. Predictors of PASI90 response in patients with psoriasis treated with interleukin inhibitors: observational cohort study. An Bras Dermatol. 2025;100:501132.

<sup>☆☆</sup> Trabalho realizado na Istanbul University-Cerrahpasa, Faculdade de Medicina Cerrahpasa, Departamento de Dermatologia, Fatih, Istambul.

\* Autor para correspondência.

E-mail: burhanengin2000@gmail.com (B. Engin).



**Conclusão:** A idade mais avançada de início da doença e não ter sido submetido a tratamento com biológicos anteriormente foram positivamente associados com a obtenção da resposta PASI90, enquanto o uso de ustekinumabe foi negativamente associado. A idade de início da doença foi o preditor mais forte de PASI90. Além disso, a inibição de IL23 e IL17, especialmente IL23, pareceu fornecer melhor resposta terapêutica.

© 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

Psoríase é doença inflamatória crônica que pode afetar a pele e o sistema musculoesquelético. A psoríase cutânea é caracterizada pela presença de lesões em placas eritematosas, que tendem a afetar as superfícies extensoras das extremidades. Além disso, as morfologias pustulosa e eritrodérmica representam tipos de envolvimento mais raros.<sup>1</sup> Áreas de envolvimento especiais incluem face, couro cabeludo, genitália, palmas, solas e unhas, que podem constituir um desafio terapêutico e tendem a reduzir substancialmente a qualidade de vida relacionada à saúde.<sup>2</sup> A interação complexa de citocinas resultando na rápida renovação de queratinócitos tem sido implicada na patogênese da psoríase cutânea.<sup>3</sup> Por outro lado, essa cascata inflamatória pode levar a sinais inflamatórios sistêmicos, bem como à artrite. Fator de necrose tumoral (TNF), interleucina (IL)17 e IL23 são as principais citocinas inflamatórias que atuam como alvos terapêuticos para agentes biológicos, e sua inibição fornece respostas favoráveis ao tratamento.<sup>4</sup>

O *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) é uma ferramenta avaliada por médicos para medir a extensão e a gravidade do envolvimento da pele na psoríase.<sup>5</sup> Essa escala também é amplamente utilizada para avaliar a resposta ao tratamento. Os escores PASI variam de 0 a 72, com escores mais altos indicando doença mais grave.<sup>5</sup> Na prática clínica, atingir o PASI75 é frequentemente considerado resposta significativa ao tratamento.<sup>6</sup> Com a introdução dos agentes biológicos no tratamento da psoríase, a chamada era biológica, as expectativas de tratamento de médicos e pacientes aumentaram, e atingir a resposta PASI90 tornou-se a nova meta do tratamento.<sup>7</sup> O PASI90 representa redução de 90% no escore PASI da linha de base e confere eliminação quase total das lesões psoriásicas. Além disso, os ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliam a eficácia de tratamentos biológicos começaram cada vez mais a avaliar a eficácia com base na obtenção de resposta mínima PASI90.<sup>8,9</sup>

Os inibidores de TNF têm sido usados há muito tempo para tratar a psoríase com respostas PASI75 satisfatórias.<sup>10</sup> Os agentes biológicos subsequentes que têm como alvo as diversas vias de citocinas expandiram o arsenal terapêutico da psoríase, pois diferentes agentes biológicos forneceram maior resolução de aspectos distintos da doença. Entretanto, o conhecimento sobre se há diferenças nas eficácias desses agentes e como prever a resposta PASI90 é atualmente limitado. O presente estudo teve como objetivo investigar fatores preditivos que influenciam a obtenção da resposta PASI90 com tratamentos biológicos na psoríase. Além disso, foi comparada a eficácia de diferentes classes de agentes biológicos para atingir as respostas PASI90 e PASI100, a fim de verificar se há alguma diferença em

relação à eficácia do tratamento entre terapias direcionadas à patogênese.

## Materiais e métodos

Este estudo transversal foi conduzido entre janeiro de 2023 e junho de 2024 em centro terciário na Turquia (Unidade de Diagnóstico e Tratamento de Psoríase da Faculdade de Medicina de Cerrahpasa). Foram incluídos no estudo pacientes com psoríase usando um agente biológico, que tinham mais de 18 anos e que foram atendidos consecutivamente no ambulatório de psoríase. Os pacientes foram diagnosticados com psoríase de acordo com suas manifestações clínicas por um dermatologista (BE) experiente; então, a confirmação histopatológica foi realizada. Pacientes *naïve* para tratamento com biológicos ou com experiência com esse tipo de tratamento foram incluídos no estudo. Pacientes submetidos anteriormente a tratamento com biológicos consistiram naqueles que usaram pelo menos um agente biológico antes do último tratamento biológico e mudaram para outro agente biológico em virtude de resposta insuficiente ou efeitos adversos. Os agentes biológicos foram administrados de acordo com o esquema de dosagem padrão mostrado na tabela 1.

As respostas ao tratamento com o agente biológico usado ativamente (a última terapia com biológicos) foram avaliadas por BE, YD e SNY, e o tempo para atingir PASI90 e PASI100 foi registrado. Atingir a resposta PASI90 foi o desfecho primário deste estudo, e PASI100 foi o desfecho secundário. As características clínicas dos pacientes foram coletadas retrospectivamente dos prontuários dos pacientes. Pacientes recebendo medicamentos imunomoduladores orais concomitantes, como metotrexato ou leflunomida, com escores PASI <5 no início do último agente biológico e recebendo o último tratamento biológico por menos de um mês foram excluídos do estudo. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Istanbul University-Cerrahpaşa, Faculdade de Medicina de Cerrahpaşa, e foi conduzido segundo os princípios éticos da Declaração de Helsinque (aprovação ética nº 840876).

## Análise estatística

Todas as análises foram realizadas usando o IBM SPSS Statistics para Windows, versão 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). As análises de normalidade dos dados foram realizadas usando o teste de Kolmogorov-Smirnov, teste de Shapiro-Wilks e histogramas visuais. Variáveis categóricas foram mostradas como números e porcentagens, enquanto variáveis contínuas distribuídas normalmente foram mostradas

**Tabela 1** Administração de agentes biológicos

Medicação	Cronograma de dosagem
<i>Inibidores de TNF</i>	
Adalimumabe	80 mg SC na semana 0; 40 mg na semana 1; então 40 mg SC a cada duas semanas
Infliximabe	5 mg/kg IV nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada 8 semanas
Certolizumabe pegol	Peso do paciente > 90 kg: 400 mg SC a cada duas semanas
Etanercepte	50 mg SC, 2×/semana durante as primeiras 12 semanas; depois 50 mg SC semanalmente
<i>Inibidores de IL-17</i>	
Secuquinumabe	300 mg SC nas semanas 0, 1, 2, 3, 4; depois 300 mg SC a cada quatro semanas
Ixequizumabe	160 mg SC na semana 0; 80 mg na semana 2, 4, 6, 8, 10, 12; depois 80 mg SC a cada quatro semanas
<i>Inibidores de IL-23</i>	
Guselcumabe	100 mg SC nas semanas 0 e 4; depois 100 mg a cada oito semanas
Risanquizumabe	150 mg SC nas semanas 0 e 4; depois 150 mg a cada 12 semanas
<i>Inibidores de IL-12/23</i>	
Ustequinumabe	Peso do paciente < 100 kg: 45 mg SC nas semanas 0 e 4; depois 45 mg SC a cada 12 semanas Peso do paciente > 100 kg: 90 mg SC nas semanas 0 e 4; depois 90 mg SC a cada 12 semanas

TNF, fator de necrose tumoral; IL, interleucina; SC, subcutâneo; IV, intravenoso.

como média  $\pm$  desvio padrão (DP), e variáveis contínuas com distribuição não normal foram apresentadas como mediana (mín.-máx.). O desempenho de diferentes classes de biológicos para atingir PASI90 e PASI100 foi avaliado usando análise de Kaplan-Meier com teste de Log-rank. A análise de regressão de Cox foi usada para detectar preditores independentes da resposta PASI90. O tamanho de amostra necessário do número total de eventos para o modelo de regressão de riscos proporcionais foi calculado como 429, com taxa de erro alfa de 0,05 e beta de 0,05.<sup>11</sup> Como os anti-TNF são a primeira classe aprovada para uso na psoríase,<sup>12</sup> essa classe de biológico foi aceita como categoria de referência para o modelo de regressão. As classes de biológicos e outras covariáveis foram inicialmente avaliadas com análise univariada usando o método *enter*. Então, as covariáveis que atingiram o nível de significância de  $p < 0,25$  foram analisadas adicionalmente pela análise multivariada usando o método *forward-stepwise* para constituir diferentes modelos de predição;  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## Resultados

As características dos pacientes estão resumidas na tabela 2. Este estudo incluiu 623 pacientes (M/F: 320/303), e sua mediana de idade foi de 40 anos (mín.-máx.: 18-72). A mediana de idade de início da doença foi de 23 (mín.-máx.: 8-58), e a duração da doença foi de 15 (mín.-máx.: 0,1-68) anos. A psoríase em placas foi a morfologia mais comum (97%). As extremidades (85%) foram a área mais comumente afetada, seguidas pelo tronco (73%) e couro cabeludo (55%); 30% dos pacientes tinham artrite psoriásica. Metade dos pacientes eram *naïve* para tratamento biológico, e houve diferença significativa em relação ao número de pacientes *naïve* para tratamento biológico entre as classes de biológicos (anti-TNF [n = 55; 82%], anti-IL17 [n = 105; 62%], anti-IL23 [n = 129; 39%] e anti-IL12/23 [n = 29; 53%],  $p < 0,001$ ). Os agentes anti-IL23 (53%) foram os mais frequentemente usados, seguidos pela classe anti-IL17 (26%). Dentro da classe anti-IL23, as taxas

de risanquizumabe (27%) e guselcumabe (26%) foram quase as mesmas. Além disso, os agentes anti-IL17, secuquinumabe (13%) e ixequizumabe (13%), foram usados nas mesmas proporções. Enquanto os anti-TNF foram usados em 10% dos pacientes, os anti-IL12/23 foram usados em 9%. Adalimumabe (7%) foi o agente mais comumente utilizado na classe anti-TNF. A duração mediana do uso do último agente biológico foi de 16 (mín.-máx.: 1-72) meses. A comorbidade mais frequente foi a obesidade (18%), seguida por hipertensão (12%) e diabetes *mellitus* (10%). PASI90 foi alcançado por 519 (83%) pacientes, e PASI100 por 278 (45%).

As respostas PASI90 foram comparadas entre as diferentes classes de biológicos na figura 1 e mostraram diferenças significantes ( $p = 0,041$ ). A eficácia dos anti-TNF foi significativamente inferior aos agentes anti-IL23 ( $p = 0,042$ ), mas similar à eficácia do agente anti-IL12/23 ( $p = 0,656$ ). Além disso, os agentes anti-IL23 mostraram eficácia consideravelmente superior ao ustequinumabe ( $p = 0,027$ ). A eficácia dos agentes anti-IL17 foi quase significativamente melhor do que os anti-TNF ( $p = 0,090$ ). Além disso, a diferença entre os agentes anti-IL17 e anti-IL12/23 foi quase significativa ( $p = 0,050$ ), com os agentes anti-IL17 mostrando-se superiores. Os agentes anti-IL17 e anti-IL23 tiveram eficácia geral semelhante ( $p = 0,776$ ). Não houve diferença significativa em relação à resposta PASI100 entre diferentes classes de biológicos ( $p = 0,305$ ), como demonstrado na figura 2.

Na análise univariada, a idade de início da doença (HR = 1,034; IC95% 1,027-1,041;  $p < 0,001$ ) e o envolvimento palmoplantar (HR = 1,034; IC95% 1,027-1,041;  $p = 0,042$ ) foram substancialmente associados a maior probabilidade de atingir PASI90. Por outro lado, o envolvimento de extremidades (HR = 0,765; IC95% 0,596-0,980;  $p = 0,034$ ) e o uso de ustequinumabe (HR = 0,611; IC95% 0,394-0,946;  $p = 0,027$ ) foram significativamente relacionados a menor probabilidade de atingir a resposta PASI90. A análise multivariada produziu três modelos diferentes para prever o PASI90 (tabela 3). O modelo 3 identificou três preditores independentes para prever a resposta PASI90 em pacientes tratados com agentes biológicos. Embora a idade de início da doença (HR = 1,037; IC95% 1,029-1,044;  $p < 0,001$ ) e o fato de ser

Tabela 2 Características dos pacientes

Características		Total (n = 623)
Sexo (M/F)		320/303
Idade, mediana (mín-máx)		40 (18-72)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), mediana (mín-máx)		25,5 (14,2-49,2)
Tabagismo, n (%)		295 (47)
Idade de início da doença, mediana (mín-máx)		23 (8-58)
Duração da doença, anos, mediana (mín-máx)		15 (0,1-68)
Histórico familiar de psoríase		264 (42)
Morfologia da psoríase	Placas, n (%)	608 (97)
	Pustulosa, n (%)	11 (2)
	Eritrodérmica, n (%)	4 (0,6)
Áreas especiais de envolvimento	Genital, n (%)	151 (24)
	Couro cabeludo, n (%)	344 (55)
	Ungueal, n (%)	231 (37)
	Face, n (%)	232 (37)
	Palmoplantar, n (%)	91 (15)
Envolvimento do tronco, n (%)		456 (73)
Envolvimento das extremidades, n (%)		530 (85)
Artrite psoriásica, n (%)		190 (30)
Sem tratamento biológico anterior, n (%)		318 (51)
Escore PASI exatamente antes da última terapia biológica, mediana (mín-máx)		24 (5-70)
<b>Últimos tratamentos biológicos dos pacientes</b>		
Anti-TNFs	Adalimumabe, n (%)	46 (7)
	Etanercepte, n (%)	6 (1)
	Certolizumabe pegol, n (%)	8 (1)
	Infliximabe, n (%)	7 (1)
Anti-IL17	Secuquinumabe, n (%)	86 (13)
	Ixequizumabe, n (%)	84 (13)
Anti-IL23	Risanquizumabe, n (%)	169 (27)
	Guselcumabe, n (%)	163 (26)
Anti-IL12/23	Ustequinumabe, n (%)	54 (9)
Duração do tratamento com o último agente biológico, meses, mediana (mín-máx)		16 (1-72)
PASI 90 response, n (%)		519 (83)
PASI 100 response, n (%)		278 (45)
Comorbidades	Diabetes <i>mellitus</i> , n (%)	63 (10)
	Hipertensão, n (%)	75 (12)
	Dislipidemia, n (%)	41 (7)
	Obesidade, n (%)	112 (18)
	Doença cardíaca isquêmica, n (%)	27 (4)
	Asma/DPOC, n (%)	26 (4)
	Disfunção tireoidiana, n (%)	46 (7)

M, masculino; F, feminino; IMC, índice de massa corporal; PASI, Psoriasis Area Severity Index; TNF, fator de necrose tumoral; IL, interleucina; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica.

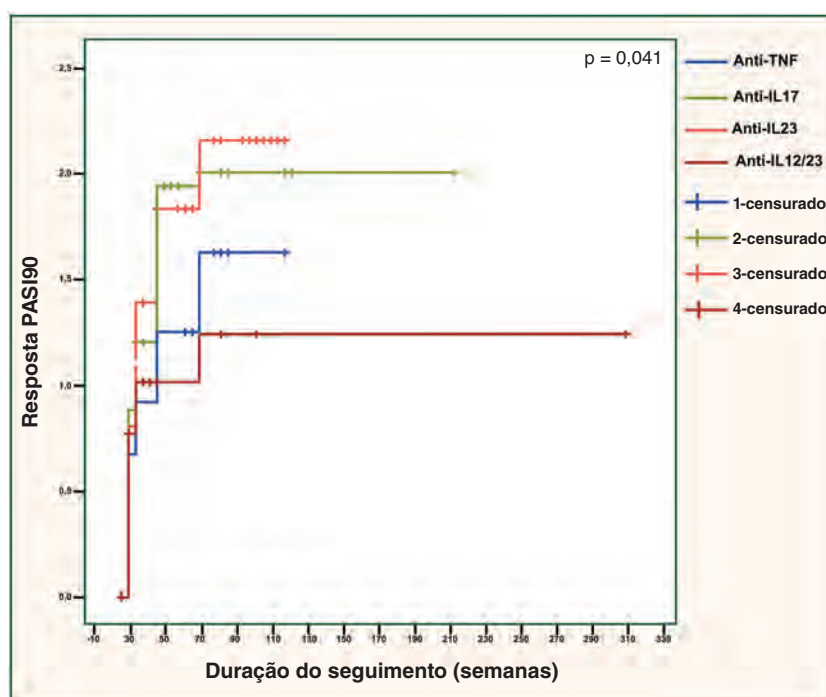
*naïve* para tratamento com biológicos (HR = 1,261; IC95% 1,046-1,521;  $p = 0,015$ ) tenham sido positivamente associados ao PASI90, o uso de ustequinumabe (HR = 0,560; IC95% 0,358-0,876;  $p = 0,011$ ) foi negativamente associado. Entretanto, o tratamento com agentes anti-IL17 (HR = 0,995; IC95% 0,702-1,410;  $p = 0,977$ ) ou anti-IL23 (HR = 1,238; IC95% 0,895\*-1,712;  $p = 0,197$ ) não diferiu significativamente em termos de resposta PASI90 em relação aos anti-TNF.

## Discussão

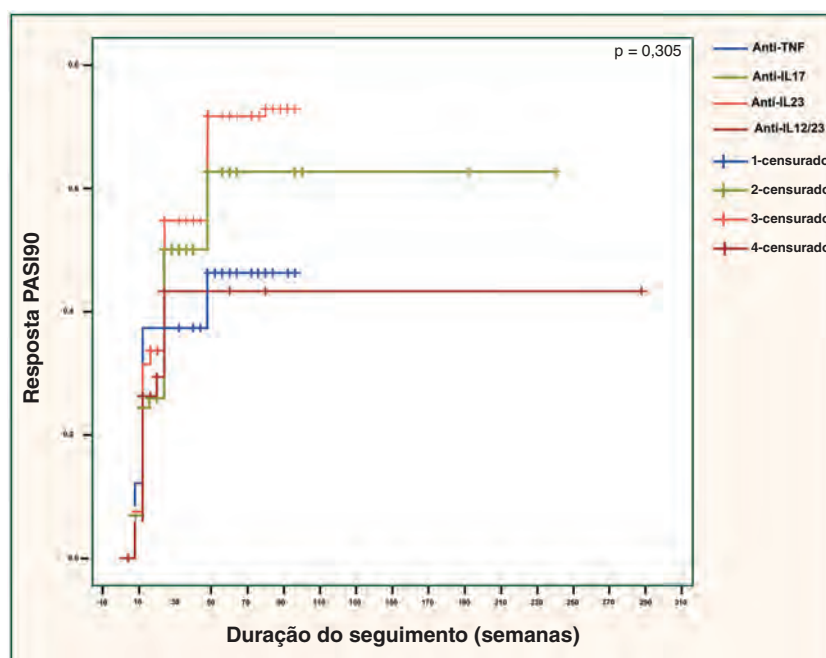
Esta pesquisa revelou que idade mais avançada de início da doença e ser *naïve* para tratamento com biológicos foram

associadas a maior probabilidade de atingir resposta PASI90. Em contraste, o uso do agente anti-IL12/23 afetou negativamente a resposta PASI90 em relação aos anti-TNF. A idade de início da doença foi considerada o preditor mais forte da resposta PASI90. Além disso, as classes anti-IL23 e anti-IL17, particularmente os agentes anti-IL23, pareciam estar relacionadas à maior eficácia do tratamento.

Estudos anteriores mostraram que o escore PASI de pacientes com psoríase era maior em casos de psoríase de início precoce em comparação com casos de psoríase de início tardio,<sup>13-15</sup> e há poucos estudos com resultados conflitantes avaliando a relação entre a idade de início da doença e a resposta ao tratamento biológico em pacientes com psoríase. No estudo de Singh et al., as respostas ao tratamento



**Figura 1** Resposta PASI90 em diferentes classes biológicas. PASI, Psoriasis Area Severity Index; TNF, fator de necrose tumoral; IL, interleucina. Anti-TNF vs. anti-IL17;  $p=0,090$ . Anti-TNF vs. anti-IL23;  $p=0,042$ . Anti-TNF vs. anti-IL12/23;  $p=0,656$ . Anti-IL17 vs. anti-IL23;  $p=0,776$ . Anti-IL17 vs. anti-IL12/23;  $p=0,050$ . Anti-IL23 vs. anti-IL12/23;  $p=0,027$ .



**Figura 2** Resposta PASI100 em diferentes classes de biológicos. PASI, Psoriasis Area Severity Index; TNF, fator de necrose tumoral; IL, interleucina. Anti-TNF vs. anti-IL17;  $p=0,416$ . Anti-TNF vs. anti-IL23;  $p=0,120$ . Anti-TNF vs. anti-IL12/23;  $p=0,832$ . Anti-IL17 vs. anti-IL23;  $p=0,320$ . Anti-IL17 vs. anti-IL12/23;  $p=0,668$ . Anti-IL23 vs. anti-IL12/23;  $p=0,294$ .

de pacientes com psoríase de início precoce recebendo tratamento com etanercepte e infliximabe foram significativamente maiores do que aquelas de pacientes com psoríase de início tardio. Em contraste, nenhuma relação foi encon-

trada entre a idade de início da doença e as respostas ao tratamento em pacientes recebendo tratamento com ustekinumabe e adalimumabe.<sup>16</sup> Pelo contrário, Griffiths et al. propuseram que o escore PASI75 na semana 12 do tratamento



**Tabela 3** Preditores para resposta PASI90

Covariáveis	Análise univariada, HR (IC95%)	p	Análise multivariada					
			Modelo 1, HR (IC95%)	p	Modelo 2, HR (IC95%)	p	Modelo 3, HR (IC95%)	p
<b>Sexo feminino</b>	1,021 (0,859-1,214)	0,814	-	-	-	-	-	-
<b>Idade de início da doença</b>	1,034 (1,027-1,041)	< 0,001 <sup>c</sup>	1,035 (1,028-1,043)	< 0,001 <sup>c</sup>	1,036 (1,029-1,044)	< 0,001 <sup>c</sup>	1,037 (1,029-1,044)	< 0,001 <sup>c</sup>
<b>Tabagismo</b>	1,032 (0,868-1,227)	0,719	-	-	-	-	-	-
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	0,998 (0,979-1,018)	0,869	-	-	-	-	-	-
<b>Morfologia pustulosa/eritrodérmica</b>	0,965 (0,603-1,545)	0,884	-	-	-	-	-	-
<b>Histórico familiar de psoríase</b>	0,971 (0,819-1,151)	0,733	-	-	-	-	-	-
<b>Escore PASI exatamente antes da última terapia com biológicos</b>	0,999 (0,992-1,006)	0,777	-	-	-	-	-	-
<b>Áreas especiais de envolvimento</b>								
Genital	0,842 (0,689-1,029)	0,092	-	-	-	-	-	-
Couro cabeludo	0,996 (0,837-1,185)	0,964	-	-	-	-	-	-
Ungueal	0,860 (0,719-1,029)	0,100	-	-	-	-	-	-
Face	0,834 (0,695-1,001)	0,051	-	-	-	-	-	-
Palmoplantar	1,293 (1,010-1,657)	0,042 <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-
<b>Envolvimento do tronco</b>	0,970 (0,797-1,181)	0,761	-	-	-	-	-	-
<b>Envolvimento das extremidades</b>	0,765 (0,596-0,980)	0,034 <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-
<b>Artrite psoriásica</b>	0,892 (0,740-1,076)	0,232	-	-	-	-	-	-
<b>Naïve para tratamento com biológicos</b>	1,118 (0,941-1,329)	0,205	-	-	-	-	1,261 (1,046-1,521)	0,015 <sup>a</sup>
<b>Classe de tratamento com biológicos</b>								
Anti-TNF	Categoria de referência		-	-	-	-	-	-
Anti-IL17	0,996 (0,721-1,376)	0,983	-	-	0,935 (0,662-1,320)	0,703	0,995 (0,702-1,410)	0,977
Anti-IL23	1,173 (0,867-1,586)	0,300	-	-	1,112 (0,813-1,521)	0,505	1,238 (0,895-1,712)	0,197
Anti-IL12/23	0,611 (0,394-0,946)	0,027 <sup>a</sup>	-	-	0,534 (0,342-0,834)	0,006 <sup>b</sup>	0,560 (0,358-0,876)	0,011 <sup>a</sup>
<b>Comorbidades</b>								
Diabetes <i>mellitus</i>	0,777 (0,578-1,044)	0,095	-	-	-	-	-	-
Hipertensão	0,773 (0,584-1,022)	0,071	-	-	-	-	-	-
Dislipidemia	0,901 (0,636-1,276)	0,556	-	-	-	-	-	-
Obesidade	0,895 (0,716-1,118)	0,329	-	-	-	-	-	-
Doença arterial coronária	0,803 (0,524-1,232)	0,315	-	-	-	-	-	-
Asma/DPOC	0,850 (0,554-1,303)	0,455	-	-	-	-	-	-
Disfunção tireoidiana	0,798 (0,571-1,116)	0,188	-	-	-	-	-	-

PASI, Psoriasis Area Severity Index; HR, razão de risco; IC, intervalo de confiança; IMC, índice de massa corporal; TNF, fator de necrose tumoral; IL, interleucina; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica. Modelo 1: -2 Log likelihood = 5137,3; Qui-Quadrado = 88,6; p < 0,001. Modelo 2: -2 Log likelihood = 5117,8; Qui-Quadrado = 106,4; p < 0,001. Modelo 3: -2 Log likelihood = 5111,9; Qui-Quadrado = 112,9; p < 0,001.

<sup>a</sup> p < 0,05,

<sup>b</sup> p < 0,01,

<sup>c</sup> p < 0,001. Nota: A análise univariada foi realizada usando o método *enter*, e a análise multivariada foi realizada usando o método *forward-stepwise*.

com etanercepte foi maior em pacientes com psoríase de início precoce do que em pacientes com psoríase de início tardio.<sup>17</sup> Considera-se que a descoberta de que a idade mais avançada está associada a resposta mais favorável ao tratamento no presente estudo pode estar relacionada ao fato de que os casos que começam em idade precoce são mais comumente HLA-Cw6-positivos e, portanto, apresentam respostas mais baixas ao tratamento.<sup>18-20</sup> A maioria dos estudos na literatura e o presente estudo sugeriram que a eficácia da terapia com biológicos é maior em pacientes *naïve* para tratamento com biológicos do que em pacientes com experiência de tratamento com biológicos.<sup>21-24</sup> Isso pode estar relacionado à resistência cruzada entre classes de biológicos, provavelmente em virtude de as vias comuns estarem operando a jusante da sinalização de citocinas. Uma recente metanálise de 40 estudos examinando as características clínicas associadas à resposta ao tratamento com biológicos identificou que idade mais avançada, maior índice de massa corporal (IMC), tabagismo anterior ou atual e exposição anterior a tratamentos biológicos influenciaram negativamente a probabilidade de atingir a resposta PASI90. Além disso, os autores enfatizaram a falta de clareza de como essas características afetam as respostas ao tratamento de maneira diferente para diferentes terapias biológicas. No presente estudo, tabagismo e IMC não foram significativamente associados à resposta PASI90. Por outro lado, diabetes *mellitus* e hipertensão, embora quase estatisticamente significantes, foram negativamente relacionados à resposta PASI90 na análise univariada. Portanto, pode-se propor que os componentes da síndrome metabólica impactam a resposta ao tratamento, e os resultados distintos dos estudos são atribuíveis a fatores ambientais (p. ex., hábitos alimentares) e variações genéticas raciais.

No presente estudo, a probabilidade de atingir a resposta PASI90 foi significativamente maior em pacientes com envolvimento palmoplantar. Entretanto, os autores consideram esse resultado enganoso porque a área palmoplantar é relativamente pequena para avaliar a resposta PASI corretamente. Em vez disso, o *Palmoplantar Pustulosis Severity Index* (PPSI) é usado para avaliar a gravidade do envolvimento palmoplantar e a resposta ao tratamento,<sup>25</sup> mas essa escala não foi implementada no presente estudo. Por outro lado, o envolvimento das extremidades foi significativamente associado a pior resposta ao tratamento na análise univariada, embora não seja significativa na análise multivariada. Portanto, isso indica que a área de envolvimento pode ter afetado a avaliação da resposta ao tratamento.

A inibição das vias de citocinas tem sido relacionada a vários eventos adversos, e a tuberculose merece atenção especial. A tuberculose ainda é uma preocupação essencial em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento em todo o mundo ao tratar pacientes com psoríase com biológicos, e o risco é ainda maior com inibidores de TNF do que com qualquer outra classe de biológico.<sup>26,27</sup> Portanto, os anti-TNF são escolhidos para grupos específicos de pacientes com psoríase, como aqueles com doença inflamatória intestinal concomitante.<sup>27</sup> O ustekinumabe, um agente anti-IL12/23, é um dos primeiros biológicos aprovados para o tratamento da psoríase e é principalmente preferido por apresentar menor risco de reativação da tuberculose em comparação com agentes anti-TNF. Entretanto, estudos demonstraram

que a inibição da IL12 é desnecessária para o tratamento da psoríase,<sup>28</sup> e a inibição da IL12 pode estar associada a grandes eventos cardiovasculares.<sup>29</sup> Por outro lado, os autores do presente estudo e outros relataram que o ustekinumabe foi associado a menores taxas de resposta PASI90.<sup>30</sup>

No presente estudo, a proporção de pacientes que atingiram PASI90 e PASI100 com terapia biológica foi consistente com a relatada na literatura.<sup>21-23,30</sup> Também foi observada resposta máxima ao tratamento após a 48ª semana de terapia com biológicos. Outros estudos estão de acordo com a presente pesquisa e relataram que a eficácia terapêutica máxima dos inibidores de IL23, bem como dos agentes anti-IL17 e anti-IL12/23, foi alcançada após a 48ª semana de tratamento.<sup>31-36</sup> Notavelmente, a distribuição dos agentes anti-IL23 (guselcumabe e risankizumabe) e anti-IL17 (secukinumabe e ixekizumabe) foi equilibrada no presente estudo, eliminando o risco de viés dentro dessas classes. Entretanto, as frequências dos agentes anti-TNF foram bastante distintas, potencialmente levando à heterogeneidade na avaliação das respostas ao tratamento para esse grupo.

A eficácia dos agentes anti-IL23 foi significativamente maior em comparação aos anti-TNF e ustekinumabe no presente estudo. Da mesma maneira, ECRs e estudos do mundo real mostraram que a resposta PASI90 dos agentes anti-IL23 foi maior do que a das classes anti-TNF e anti-IL12/23.<sup>37-42</sup> A eficácia geral dos agentes anti-IL23 e anti-IL17 em pacientes com psoríase no presente estudo foi considerada semelhante, e a literatura apresenta resultados variados em relação à comparação da eficácia e segurança desses agentes. Em uma metanálise, embora os inibidores de IL17 tenham apresentado maior eficácia do que os inibidores de IL23, os últimos foram considerados mais seguros em relação aos seus perfis de efeitos colaterais.<sup>43</sup> Embora alguns estudos tenham descoberto que as respostas PASI da 12ª a 16ª semana dos inibidores de IL23 são semelhantes às dos inibidores de IL17, a eficácia a longo prazo dos inibidores de IL23 foi relatada como sendo maior.<sup>44-46</sup> Em um estudo randomizado, duplo-cego, embora a eficácia geral dos inibidores de IL17 e inibidores de IL23 tenha sido considerada semelhante, os inibidores de IL17 alcançaram eliminação muito mais rápida das lesões cutâneas.<sup>47</sup> Além disso, uma metanálise mostrou que o risankizumabe, seguido pelo ixekizumabe, fornece as maiores taxas de respostas PASI90 e PASI100 em comparação com outros produtos biológicos.<sup>30</sup> O presente estudo foi consistente com esses achados, e os inibidores de IL17 demonstraram resposta PASI90 mais rápida do que outras classes. Além disso, os agentes anti-IL23 obtiveram a maior eficácia no tratamento, mas nenhuma diferença significativa foi observada na eficácia geral dos inibidores de IL23 e IL17. No entanto, a proporção de pacientes *naïve* para tratamento com biológicos foi menor no grupo anti-IL23 no presente estudo. Considerando que ser *naïve* para tratamento com biológicos afeta significante e positivamente a resposta PASI90, pode-se esperar que a eficácia dos agentes anti-IL23 seja maior se o número de pacientes biológicos *naïve* for distribuído uniformemente entre as classes de biológicos.

Vários estudos descobriram que os inibidores de IL-17 fornecem taxas mais altas de PASI90 em comparação com os agentes anti-TNF.<sup>48-50</sup> Do mesmo modo, os inibidores de IL17 exibiram maior desempenho para atingir a resposta PASI90

do que os anti-TNF no presente estudo, mas o resultado permaneceu quase estatisticamente significativo. A menor proporção de pacientes biológicos *naïve* no grupo inibidor de IL17 em comparação com o grupo anti-TNF pode explicar por que a significância estatística não pôde ser alcançada no presente estudo. Além disso, estudos mostraram que as taxas de respostas PASI90 com inibidores de IL17 foram maiores do que as de ustekinumabe, o que é compatível com a presente pesquisa.<sup>51–55</sup> A limitação mais importante deste estudo é a coleta retrospectiva de dados. As faixas etárias dos participantes do estudo são heterogêneas. Além disso, a distribuição de diferentes agentes anti-TNF e pacientes *naïve* para tratamento com biológicos é desigual, o que pode ter confundido os resultados. Por outro lado, a inclusão de grande número de pacientes de um único centro e a avaliação das respostas ao tratamento por poucos pesquisadores são pontos fortes deste estudo.

## Conclusão

Idade mais avançada de início da doença, ser *naïve* para tratamento com biológicos e uso de ustekinumabe foram identificados como preditores independentes da resposta PASI90; a idade de início da doença foi o fator mais importante. Os agentes anti-IL23 e anti-IL17, especialmente os inibidores de IL23, exibiram eficácia terapêutica superior em comparação com outras classes. Este estudo destaca a necessidade de comparar diretamente a eficácia de diferentes agentes biológicos com ensaios prospectivos bem projetados.

## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

Burhan Engin: Elaborou e redigiu o manuscrito, tratou e acompanhou os pacientes, interpretou os resultados, concebeu o estudo, aprovou a versão final do manuscrito.

Yusuf Demir: Realizou a obtenção dos dados, aprovou a versão final do manuscrito.

Sera Nur Yucesoy: Elaborou e redigiu o manuscrito, aprovou a versão final do manuscrito.

Tumay Ak: Realizou a análise estatística, interpretou os resultados, concebeu o estudo, editou o manuscrito, aprovou a versão final do manuscrito.

## Conflito de interesses

Nenhum.

## Referências

- Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370:263–71.
- Dopytalska K, Sobolewski P, Błaszczak A, Szymańska E, Walecka I. Psoriasis in special localizations. *Reumatologia*. 2018;56:392–8.
- Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1475.
- Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol*. 2020;182:840–8.
- Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology*. 2005;210:194–9.
- Abrouk M, Nakamura M, Zhu TH, Farahnik B, Koo J, Bhutani T. The impact of PASI 75 and PASI 90 on quality of life in moderate to severe psoriasis patients. *J Dermatolog Treat*. 2017;28:488–91.
- Torres T, Puig L. Treatment goals for psoriasis: should PASI 90 become the standard of care? *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106:155–7.
- Lacour JP, Paul C, Jazayeri S, Papanastasiou P, Xu C, Nyirady J, et al. Secukinumab administration by autoinjector maintains reduction of plaque psoriasis severity over 52 weeks: results of the randomized controlled JUNCTURE trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:847–56.
- Sigurgeirsson B, Browning J, Tying S, Szepletowski JC, Rivera-Díaz R, Effendy I, et al. Secukinumab demonstrates efficacy, safety, and tolerability upon administration by 2ml autoinjector in adult patients with plaque psoriasis: 52-week results from MATURE, a randomized, placebo-controlled trial. *Dermatol Ther*. 2022;35:e15285.
- Seneschal J, Lacour JP, Bewley A, Faurby M, Paul C, Pellacani G, et al. A multinational, prospective, observational study to estimate complete skin clearance in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with BIOlogics in a REAL world setting (PSO-BIO-REAL). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:2566–73.
- Schoenfeld DA. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. *Biometrics*. 1983;39:499–503.
- Barker J, Girolomoni G, Egeberg A, Goncalves J, Pieper B, Kang T. Anti-TNF biosimilars in psoriasis: from scientific evidence to real-world experience. *J Dermatolog Treat*. 2020;31:794–800.
- Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:450–6.
- Ferrándiz C, Pujol RM, García-Patos V, Bordas X, Smandia JA. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:867–73.
- Di Lernia V, Ficarelli E. Current therapeutic approaches of psoriasis are affected by age at disease onset. *J Dermatolog Treat*. 2014;25:15–7.
- Singh S, Kalb RE, de Jong EMGJ, Shear NH, Lebwohl M, Langholf W, et al. Effect of age of onset of psoriasis on clinical outcomes with systemic treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:879–86.
- Griffiths CEM, Christophers E, Szumski A, Jones H, Mallbris L. Impact of early vs. late disease onset on treatment response to etanercept in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2015;173:1271–3.
- Enerbäck C, Martinsson T, Inerot A, Wahlström J, Enlund F, Yhr M, et al. Evidence that HLA-Cw6 determines early onset of psoriasis, obtained using sequence-specific primers (PCR-SSP). *Acta Derm Venereol*. 1997;77:273–6.
- Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:450–6.
- Owczarek W. The role of HLA-Cw6 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Reumatologia*. 2022;60:303–5.
- Hjort G, Schwarz CW, Skov L, Loft N. Clinical characteristics associated with response to biologics in the treatment of psoriasis: a meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2024;160:830–7.
- Borroni RG, Malagoli P, Gargiulo L, Valenti M, Pavia G, Facheris P, et al. Real-life effectiveness and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: a 40-week multicentric retrospective study. *Acta Derm Venereol*. 2021;101, adv00605.
- Lynde C, Riedl E, Maul JT, Torres T, Pinter A, Fabbrocini G, et al. Comparative effectiveness of biologics across subgroups of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results at week 12 from the PSoHO study in a real-world setting. *Adv Ther*. 2023;40:869–86.
- van Lümmig PP, van de Kerkhof PC, Boezeman JB, Driessen RJ, de Jong EM. Adalimumab therapy for psoriasis in real-world practice: efficacy, safety and results in biologic-naïve vs. non-naïve patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:593–600.

25. Nagendran A, Hanumanthu V, Dogra S, Narang T, Venkata Maha Pinaka L. Validation and usability of modified palmoplantar psoriasis area and severity index in patients with palmoplantar psoriasis: a prospective longitudinal cohort study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2023;11-8.
26. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, Garlaschi G, et al. SAFEBIO (Italian multidisciplinary task force for screening of tuberculosis before and during biologic therapy). Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2015;14:503-9.
27. Torres T, Chiricozzi A, Puig L, Lé AM, Marzano AV, Dapavo P, et al. Treatment of psoriasis patients with latent tuberculosis using IL-17 and IL-23 inhibitors: a retrospective, multinational, multicentre study. *Am J Clin Dermatol.* 2024;25:333-42.
28. Torres T. Selective IL-23 inhibitors: the new kids on the block in the treatment of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2018;109:674-6.
29. Lee HJ, Kim M. Challenges and future trends in the treatment of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2023;24:13313.
30. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, et al. Comparison of biologics and oral treatments for plaque psoriasis: a meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020;156:258-69.
31. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:400-9.
32. Herrera-Acosta E, Garriga-Martina GG, Suárez-Pérez JA, Martínez-García E, Herrera-Ceballos E. Ixekizumab vs ustekinumab for skin clearance in patients with moderate to severe psoriasis after a year of treatment: real-world practice. *Dermatol Ther.* 2020;33:e14202.
33. Puig L, Lomaga M, Hollister K, Dutronc Y, Berggren L, van de Kerkhof PCM. An analysis of patient-reported outcomes in IXORA-S: comparing ixekizumab and ustekinumab over 52 weeks in moderate-to-severe psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2020;100, adv00344.
34. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp KA, et al., ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis - results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371:326-38.
35. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, et al., on behalf of the PHOENIX 2 Investigators. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5-years of follow-up. *Br J Dermatol.* 2015;172:1371-83.
36. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, Ashcroft DM, Barker JNWN, Burden AD, et al. Differential drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: a prospective observational cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2015;135:2632-40.
37. Tsai YC, Tsai TF. Anti-interleukin and interleukin therapies for psoriasis: current evidence and clinical usefulness. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9:277-94.
38. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:405-17.
39. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:418-31.
40. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394:576-86.
41. AlRuthia Y, Alfakhri AH, Alharbi I, Alghamdi FA, Alanazi MA, Alrabiah AA, et al. Comparative effectiveness and cost evaluation of Risankizumab and Adalimumab in the management of psoriasis: a real-world study in Saudi Arabia. *Cost Eff Resour Alloc.* 2023;21:95.
42. Fu H, Guo J. Efficacy of guselkumab compared with adalimumab for psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022;39:953-8.
43. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2018;392:650-61.
44. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2017;376:1551-60.
45. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol.* 2018;178:114-23.
46. Bai F, Li GG, Liu Q, Niu X, Li R, Ma H. Short-term efficacy and safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Immunol Res.* 2019;2019, 2546161.
47. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol.* 2021;184:50-9.
48. Crowley JJ, Langley RG, Gordon KB, Pinter A, Ferris LK, Rubant S, et al. Efficacy of Risankizumab versus Secukinumab in patients with moderate-to-severe Psoriasis: subgroup analysis from the IMMerge study. *Dermatol Ther.* 2022;12:561-75.
49. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394:831-9.
50. Blauvelt A, Leonardi C, Elewski B, Crowley JJ, Guenther LC, Gooderham M, et al., IXORA-R Study Group. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 24-week efficacy and safety results from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol.* 2021;184:1047-58.
51. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, Cameron GS, Erickson J, Zhang L, Secrest RJ, Ball S, Braun DK, Osuntokun OO, Heffernan MP, Nickoloff BJ, Papp K. UNCOVER-2 and UNCOVER-3 investigators. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015;386:541-51.
52. Van Muijen ME, Thomas SE, Groenewoud HMM, Otero ME, Ossenkoppele PM, Njoo MD, et al. Direct comparison of real-world effectiveness of biologics for psoriasis using absolute and relative psoriasis area and severity index scores in a prospective multicentre cohort. *Acta Derm Venereol.* 2022;102, adv00712.
53. Pinter A, Puig L, Schäkel K, Reich A, Zaheri S, Costanzo A, et al. Comparative effectiveness of biologics in clinical practice: week 12 primary outcomes from an international observational psoriasis study of health outcomes (PSOHO). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:2087-100.
54. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Tying S, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:60-9, e9.
55. Lee MG, Huang YH, Lee JH, Lee SC, Kim TG, Aw DC, et al. Secukinumab demonstrates superior efficacy and a faster response in clearing skin in Asian subjects with moderate to severe plaque psoriasis compared with ustekinumab: subgroup analysis from the CLEAR study. *J Dermatol.* 2019;46:752-8.





## ARTIGO ORIGINAL

## Prevalência de alérgenos reagentes em estudos de teste de contato utilizando a Bateria Padrão Brasileira: revisão sistemática ☆,☆☆



Ana Laura Andrade Bueno <sup>a,\*</sup>, Nathalia Hoffmann Guarda Aguzzoli <sup>a</sup>  
e Renan Rangel Bonamigo <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Programa de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>b</sup> Departamento de Clínica Médica, Serviço de Dermatologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 5 de junho de 2024; aceito em 28 de agosto de 2024

### PALAVRAS-CHAVE

Brasil;  
Dermatite de  
contato;  
Testes de contato

### Resumo

**Fundamentos:** Dermatite de contato é dermatose comum em Dermatologia. O teste de contato é o padrão ouro para diagnóstico, usando painel de alérgenos e irritantes comuns. No Brasil, uma bateria padronizada de 30 substâncias é usada. Entretanto, dados epidemiológicos abrangentes sobre dermatite de contato são limitados, e nenhum estudo compilou e comparou resultados nacionais.

**Objetivos:** Este estudo teve como objetivo avaliar a taxa de positividade dos testes de contato usando a Bateria Padrão Brasileira em casos suspeitos de dermatite de contato de 2000 a 2022. Também foram avaliadas associações entre substâncias reativas e variáveis clínicas e demográficas e a variação na frequência de reatividade a substâncias alergênicas ao longo do período do estudo.

**Métodos:** Foi conduzida revisão sistemática da literatura usando PubMed, Scielo e LILACS. Foram avaliados a prevalência de testes positivos para cada substância, associações entre variáveis como sexo, região e idade e variações na positividade do teste de contato ao longo do tempo.

**Resultados:** Inicialmente, 55 artigos foram identificados e dez foram incluídos na revisão. Sulfato de níquel foi o alérgeno mais frequentemente positivo, enquanto triclosan, butilfenol p-terciário e antraquinona foram os menos prevalentes. A positividade do teste aumentou a cada cinco anos para Kathon CG, neomicina e sulfato de níquel, enquanto diminuiu para Quaternium 15 e Timerosal.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501126>

☆ Como citar este artigo: Bueno AL, Aguzzoli NHG, Bonamigo RR. Prevalence of reactive allergens in contact patch testing studies using the Brazilian standard battery: a systematic review. An Bras Dermatol. 2025;100:501126.

☆☆ Trabalho realizado na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [analauraab@gmail.com](mailto:analauraab@gmail.com) (A.L. Bueno).

**Limitações do estudo:** Os resultados foram limitados pelo pequeno número de artigos incluídos na revisão.

**Conclusões:** Este estudo pioneiro no Brasil fornece informações valiosas para profissionais de alergia dermatológica sobre a prevalência de positividade do teste de contato para cada substância na Bateria Padrão Brasileira, auxiliando na tomada de decisão informada e no manejo do paciente.

© 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

Dermatite de contato (DC) é condição inflamatória prevalente da pele frequentemente encontrada na prática dermatológica. Sua apresentação clínica é caracterizada por vesículas, pápulas ou placas eritematosas, descamativas e pruriginosas, frequentemente acompanhadas de liquenificação, levando a impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes.<sup>1</sup> A DC compreende proporção significativa de dermatoses ocupacionais e carrega implicações socioeconômicas substanciais, particularmente em nações industrializadas.<sup>2</sup>

A DC pode ser classificada em dois tipos principais: dermatite de contato irritativa (DCI) e dermatite de contato alérgica (DCA). A DCI surge de efeitos tóxicos e pró-inflamatórios diretos de certas substâncias, enquanto a DCA é reação de hipersensibilidade do tipo retardada mediada por células T hapteno-específicas.<sup>1</sup>

Embora o diagnóstico de DC dependa principalmente da avaliação clínica, o teste de contato (TC) serve como ferramenta diagnóstica complementar padrão ouro para confirmar essa condição. O TC visa reproduzir a fase de elicitação da DCA por exposição controlada a agentes suspeitos, confirmando assim o diagnóstico e determinando a etiologia da DCA. A série do TC normalmente consiste em uma bateria padrão de alérgenos e irritantes comuns, incluindo fragrâncias, conservantes, metais, borracha e outros produtos químicos aos quais os pacientes são comumente expostos e podem estar associados à sua apresentação clínica.<sup>2,3</sup>

No Brasil, o Grupo Brasileiro de Estudos em Dermatite de Contato (GBEDC) desenvolveu uma bateria padronizada em 2000, aprovada pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), compreendendo 30 substâncias. Entretanto, há escassez de dados etiológicos e epidemiológicos brasileiros sobre DCA em diferentes regiões que poderiam fornecer representatividade populacional. Embora diversos estudos tenham sido publicados por importantes centros dermatológicos brasileiros, eles foram conduzidos isoladamente, e nenhuma análise abrangente ou comparação de resultados foi publicada em nível nacional.<sup>2,3</sup>

É bem estabelecido que o perfil populacional e a exposição a várias substâncias podem influenciar os resultados do TC, que também são conhecidos por evoluírem ao longo do tempo. Portanto, para abordar essas lacunas no conhecimento, foi realizada revisão sistemática com o objetivo de reunir e sintetizar informações sobre os resultados do TC obtidos utilizando a Bateria Padrão Brasileira nos últimos 22 anos.

## Métodos

### Desenho do estudo

Este estudo apresenta revisão sistemática (RS) conduzida entre 2000 e 2022, com o objetivo de identificar artigos relevantes publicados em inglês, português ou espanhol. Foi conduzido de acordo com a declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).<sup>4</sup>

Foi realizada busca abrangente por dois pesquisadores que pesquisaram de maneira independente em bases de dados científicas conhecidas por abrigar estudos brasileiros, a saber: PubMed, LILACS e SciELO. O objetivo principal era reunir um corpo abrangente de literatura para fornecer informações valiosas no campo médico. O plano de estabelecer dados sobre o assunto entre 2000 e 2022 está relacionado à nova pesquisa realizada pelo Estudo de Dermatite de Contato e pela SBD, que começou em 2023. Artigos publicados após 2022 serão comentados e não incluídos na análise.

### Extração de dados e avaliação de qualidade

Na etapa inicial, foi conduzida avaliação abrangente por dois pesquisadores para identificar e remover artigos duplicados obtidos no processo de busca. Posteriormente, o exame metódico dos títulos e resumos dos registros recuperados foi realizado, resultando na exclusão de estudos que não atendiam aos critérios de elegibilidade predeterminados.

Na etapa subsequente, os textos completos dos estudos restantes foram cuidadosamente avaliados pelos autores, empregando critérios rigorosos de inclusão e exclusão. Essa avaliação crítica possibilitou a identificação de estudos que atendiam aos critérios predefinidos e foram considerados elegíveis para análise posterior.

#### Critérios de seleção

Para garantir a inclusão de artigos relevantes, os seguintes critérios de seleção foram aplicados:

- Artigos originais;
- Artigos com textos completos disponíveis;
- Estudos que realizaram testes de contato com a Bateria Brasileira Padrão (Grupo Brasileiro de Estudos em Dermatite de Contato – GBEDC);
- Estudos com resultados completos de todas as substâncias testadas em TC;
- Estudos conduzidos no Brasil;
- Estudos que avaliaram a população de pacientes diagnosticados ou suspeitos de DC;

- Estudos publicados entre 2000 e 2022.

#### Critérios de exclusão

Os seguintes critérios foram empregados para excluir artigos da consideração:

- Ensaios clínicos em andamento sem resultados e relatos de caso publicados;
- Artigos com subpopulações específicas;
- Estudos que realizaram testes de contato com baterias diferentes da Bateria Padrão Brasileira (GBEDC);
- Estudos não conduzidos no Brasil.

A avaliação da qualidade foi realizada utilizando a ferramenta *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tool*.

A lista de verificação para estudos transversais e a lista de verificação para estudos de coorte foram selecionadas e aplicadas, de acordo com o desenho do estudo:<sup>5</sup>

- Lista de verificação para estudos transversais, na qual os estudos foram pontuados em oito itens. Cada item foi avaliado usando as opções: sim, não, pouco claro, não aplicável. Os artigos foram considerados de boa qualidade se receberam resposta "sim" para todos os itens avaliados; de qualidade média se receberam resposta "sim" para cinco ou mais itens; e de baixa qualidade se receberam resposta "sim" para quatro ou menos itens.
- A lista de verificação para estudos de coorte, em que os estudos foram pontuados em 11 itens. Cada item foi avaliado usando as opções: sim, não, pouco claro, não aplicável. Os artigos foram considerados de boa qualidade se receberam uma resposta "sim" para todos os itens avaliados; de qualidade média se receberam uma resposta "sim" para seis ou mais itens; e de baixa qualidade se receberam uma resposta "sim" para cinco ou menos itens.

## Estratégia de busca

A busca abrangente foi realizada por dois pesquisadores que pesquisaram de maneira independente em bases de dados científicas conhecidas por abrigar estudos brasileiros, a saber, PubMed, LILACS e SciELO. O objetivo principal era reunir um corpo abrangente de literatura para fornecer informações valiosas no campo médico.

A seleção dos termos de busca foi orientada por sua relevância para a condição médica específica sob investigação, abrangendo palavras-chave gerais e específicas. A busca foi conduzida em 10 de outubro de 2022, e a estratégia de busca utilizada em cada plataforma será detalhada abaixo:

- PubMed: ("patch tests"[MeSH Terms] OR ("patch"[All Fields] AND "tests"[All Fields]) OR "patch tests"[All Fields] OR ("patch"[All Fields] AND "test"[All Fields]) OR "patch test"[All Fields]) AND ("Brazil"[MeSH Terms] OR "Brazil"[All Fields] OR "Brazil s"[All Fields] OR "Brazils"[All Fields]);
- LILACS: ("teste de contato" or "patch test") (Brasil or Brazil);
- SciELO: (patch test) OR (teste de contato) AND (Brazil).

Para aumentar a abrangência da estratégia de busca e produzir um conjunto de dados robusto para análise, as listas de referência dos estudos incluídos foram revisadas para identificar estudos adicionais que podem ter sido perdidos no processo de busca inicial. Essa abordagem abrangente garantiu a inclusão de estudos relevantes no contexto brasileiro.

## Variáveis

O estudo examinou as seguintes variáveis:

- Reatividade das 30 substâncias que compõem a Bateria Padrão Brasileira;
- Gênero (sexo);
- Idade;
- Região geográfica do Brasil.

## Análise estatística

Para determinar a prevalência de testes positivos de substâncias, foi utilizada média ponderada de metanálise resumida, considerando o tamanho da amostra de cada estudo como fator de ponderação.

Para os testes de associação, oito regressões lineares compostas e simples de metanálise foram testadas para selecionar o melhor modelo. A medida de desfecho usada foi a porcentagem de TC positivos, com combinações da porcentagem de participantes do sexo feminino do estudo, região do estudo categorizada (com a região Sudeste como referência e a região Sul como comparação), média de idade dos participantes do estudo (com e sem uma constante). Para avaliar as mudanças nas taxas de positividade do TC ao longo do tempo, o valor médio de cada substância dentro de cada intervalo de tempo e seus coeficientes correspondentes foram calculados usando regressão linear simples, considerando o tempo uma variável contínua.

## Resultados

Por meio da busca inicial, foram identificados 81 artigos considerados potencialmente relevantes. Após a remoção de duplicatas, 55 artigos permaneceram para avaliação. Posteriormente, 37 artigos foram excluídos com base na triagem por título e resumo. Os textos completos dos 18 artigos restantes foram cuidadosamente avaliados para elegibilidade. Por fim, dez estudos atenderam aos critérios de inclusão predefinidos e foram incluídos nesta revisão sistemática, como ilustrado na figura 1. A tabela 1 fornece um resumo dos estudos selecionados e suas respectivas características.

Considerando os critérios da ferramenta usada para avaliação de qualidade, a *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tool*, foram encontrados sete artigos de qualidade média,<sup>2,3,6-8,11,13</sup> três considerados de boa qualidade,<sup>9,10,12</sup> e nenhum dos dez artigos pré-selecionados com base nos critérios de inclusão e exclusão foi considerado de baixa qualidade, sem indicação de exclusão da revisão sistemática.

O número total de pacientes submetidos ao TC, considerando todos os estudos selecionados, foi de 4.703. Em

**Tabela 1** Resumo dos estudos selecionados e suas respectivas características

Primeiro autor/ano	Desenho do estudo	Cidade/região	Período avaliado	Tamanho da amostra	Média da idade	Sexo (%)	Resultados: substâncias positivas (%)
Oppermann et al., 2021	Coorte (prospectivo)	Porto Alegre/Sul	2018 a 2019	77	41,3 *Variabilidade não representada *Mínimo-máximo: 3-75 anos	F: 77,9 M: 22,1	Sulfato de níquel 38 Kathon CG 15 Perfume mix 14 Parafenilenodiamina 9 Neomicina, Timerosal 8 Cloreto de cobalto 7 PPD mix, Carba mix 6 Bálsamo do Peru, Dicromato de potássio, Butilfenol P-terciário 5 Tiuram mix, Colofônia 4 Etilenodiamina 3 Propilenoglicol, Benzocaina, resina Epóxi- 2 Antraquinona, Hidroquinona, Mercapto mix, Quaternium 15, Quinina mix, Nitrofurazona, Paragon mix, Terebentina 1 Sulfato de níquel 46 Timerosal 23 Neomicina 8 Cloreto de cobalto, Perfume mix 5 Formaldeído 4 Dicromato de potássio, Etilenodiamina 3 PPD mix, Bálsamo do Peru, Quinina mix, Antraquinona, Kathon CG, Hidroquinona, Mercapto mix 2 Quaternium 15, Prometazina 1 Colofônia, Carba mix
Rodrigues et al., 2015	Transversal	Belo Horizonte/Sudeste	2003 a 2010	125	14,3 ± 3,8	F: 76,8 M: 23,2	



Tabela 1 (Continuação)

Primeiro autor/ano	Desenho do estudo	Cidade/região	Período avaliado	Tamanho da amostra	Média da idade	Sexo (%)	Resultados: substâncias positivas (%)
Duarte et al., 2013	Coorte (retrospectivo)	São Paulo/Sudeste	2006 a 2011	618	*Variabilidade não representada *Faixa etária predominante: 30-49 anos	F: 68,4 M: 31,6	Sulfato de níquel 174 Timerosal 99 Dicromato de potássio 69 Cloreto de cobalto 65 Perfume mix 54 Neomicina, PPD mix 45 Parafenilenodiamina 43 Carba mix 41 Tiuram mix 38 Etilenodiamina 27 Prometazina 21 Bálsamo do Peru, Formaldeído 20 Mercapto mix 19 Hidroquinona, Quaternium 15 Colofônia 17 Quinina mix, Lanolina 16 Kathon CG, Benzocaina 15 Paragon mix, Nitrofurazona 14 Terebentina 11 Propilenoglicol 10 Resina Epóxi 9 Irgasan, Butilfenol P-terciário 5 Antraquinona 4

Tabela 1 (Continuação)

Primeiro autor/ano	Desenho do estudo	Cidade/região	Período avaliado	Tamanho da amostra	Média da idade	Sexo (%)	Resultados: substâncias positivas (%)
Rodrigues et al., 2012	Coorte (retrospectivo)	Belo Horizonte/Sudeste	2003 a 2010	1406	42 ± 16	F: 69,7 M: 30,3	Sulfato de níquel 442 Timerosal 207 Dicromato de potássio 114 Paraformaldeído 99 Cloreto de cobalto 97 Perfume mix 94 Neomicina 88 Bálamo do Peru, Formaldeído 72 Etilenodiamina 67 PPD mix 60 Carba mix 40 Tiuram mix 37 Colofônia 30 Hidroquinona 25 Paragon mix 22 Kathon CG 20 Quaternium 15, Nitrofurazona 19 Propilenoglicol 10 Benzocaina 16 Resina epóxi 12 Mercapto mix 14 Quinina mix 14 Terebentina, triclosan 11 Prometazina 17 Antraquinona 7 Lanolina, Butilfenol p-terciário 6

Tabela 1 (Continuação)

Primeiro autor/ano	Desenho do estudo	Cidade/região	Período avaliado	Tamanho da amostra	Média da idade	Sexo (%)	Resultados: substâncias positivas (%)
Silva et al., 2020	Coorte (retrospectivo)	São Paulo/Sudeste	2015 a 2017	267	43 ± 16	F: 72,9 M: 27,1	Sulfato de níquel 108
							Cloreto de cobalto 45
GBEDC et al., 2000	Coorte (prospectivo)	São Paulo/Sudeste	1995 a 1996	967	37,1 ± 15	F: 62,5 M: 37,5	Neomicina 35
							Dicromato de potássio 34
							Kathon CG 29
							Timerosal 28
							Formaldeído 25
							Parafenilenodiamina 18
							Perfume mix 16
							Colofônia 11
							Bálsamo do Peru 9
							Triclosan 8
							Carba mix, Tiuram mix 6
							Etilenodiamina, Paragon mix 5
							Quaternium 15, Quinina mix, 4
							Nitrofurazona, Resina epóxi
							Lanolina, Mercapto mix 3
							Prometazina, Hidroquinona, 2
							Benzocaina, PPD mix
							Terebentina, Butilfenol p-terciário 1
							Sulfato de níquel 243
							Timerosal 158
							Quaternium 15 109
							Cloreto de cobalto 106
							Parafenilenodiamina 84
							Perfume mix 81
							Dicromato de potássio 78
							Quinina mix 58
							Tiuram mix 53
							Neomicina 42
							Formaldeído 37
							Carba mix, Mercapto mix, Nitrofurazona 36
							Balsamo do Peru 31
							Etilenodiamina 30
							Paragon mix 26
							Colofônia 25
							Resina Epóxi, PPD mix, Prometazina 17
							Kathon CG 21
							Terebintine 14
							Hidroquinona 13
							Lanolina 11
							Triclosan, Butilfenol p-terciário 7
							Antraquinona 5

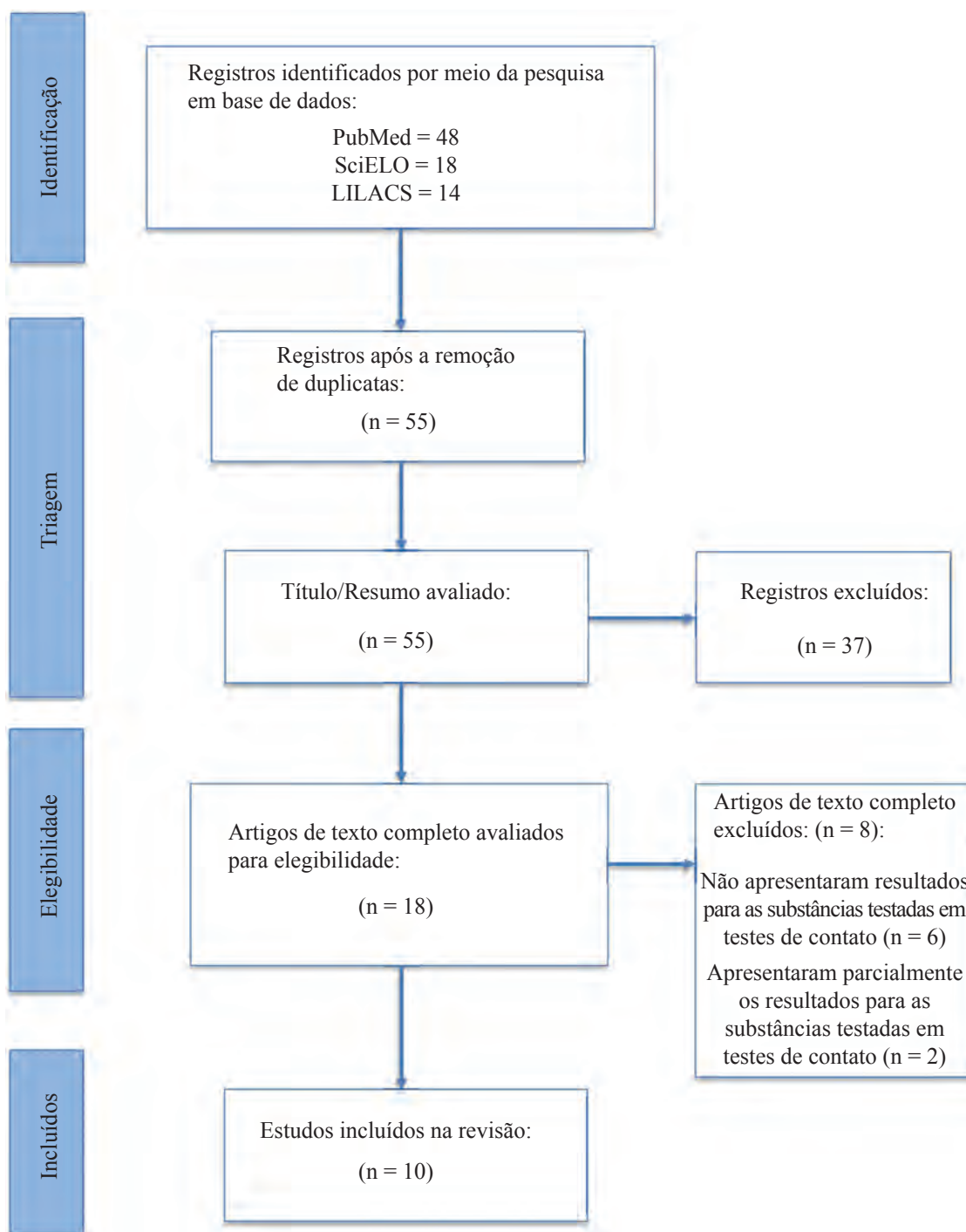
Tabela 1 (Continuação)

Primeiro autor/ano	Desenho do estudo	Cidade/região	Período avaliado	Tamanho da amostra	Média da idade	Sexo (%)	Resultados: substâncias positivas (%)
Correa et al., 2018	Transversal	Santa Catarina/Sul	2004 a 2013	539	38,8 *Variabilidade não representada	F: 75,9 M: 24,1	Sulfato de níquel 196 Cloreto de cobalto 95 Timerosal 81 Parafenilenodiamina 44 Dicromato de potássio 43 Kathon CG 42 Carba mix 39 Formaldeído 38 Perfume ix 37 PPD mix 35 Prometazina 32 Neomicina 28 Colofônia 24 Terebentina 22 Etilenodiamina 18 Hidroquinona 15 Resina epóxi 14 Nitrofurazona, Paragon mix 12 Propilenoglicol, Butilfenol p-terciário 11 Bálsamo do Peru, Tiuram mix 10 Irgasan 9 Antraquinona, Quinina mix 7 Quaternium 15 6 Benzocaina 5 Mercapto mix 4 Lanolina 4 Sulfato de níquel 24 Timerosal 13 Neomicina 6 Formaldeído 5 Cloreto de cobalto 3 Mercapto mix, Lanolina, Perfume mix, PPD mix, Parafenilenodiamina 2 Bálsamo do Peru, Tiuram mix Butilfenol p-terciário, Etilenodiamina, Resina epóxi- 1
Fernandes et al., 2007	Coorte (prospectivo)	São Paulo/Sudeste	2001 a 2002	65	45,1 *Variabilidade não representada	F: 90,7 M: 9,23	



Tabela 1 (Continuação)

Primeiro autor/ano	Desenho do estudo	Cidade/região	Período avaliado	Tamanho da amostra	Média da idade	Sexo (%)	Resultados: substâncias positivas (%)
Duarte et al., 2007	Coorte (prospectivo)	São Paulo/Sudeste	1998 a 2003	506	*Média não representada e variabilidade	F: 64 M: 36	Sulfato de níquel 180 Cloreto de cobalto 85 Timerosal 64 Dicromato de potássio 61 Perfume mix 58 Parafenilenodiamina, Neomicina, Tiuram mix 47 Quaternium 15 45 Carba mix, Nitrofurazona 34 Etilenodiamina 27 Quinina mix 23 PPD mix 22 Balsamo do Peru, Resina Epóxi 21 Paragon mix, Prometazina 20 Colofônia 18 Lanolina 12 Hidroquinona 10 Benzocaina 9 Formaldeído 7 Propileno Glicol 6 Antraquinona 3 Butilfenol p-terciário, Triclosan 2
Artus et al.	Transversal	Porto Alegre/Sul	2007 a 2010	133	42 ± 15	F: 69,2 M: 68,7	Sulfato de níquel Timerosal 45 Parafenilenodiamina 25 Neomicina 22 Cloreto de cobalto 19 PPD mix 17 Dicromato de potássio 16 Carba mix 14 Perfume mix, Tiuram mix 12 Kathon CG, Mercapto mix, Paragon mix, 10 Prometazina, Hidroquinona 8 Bálsamo do Peru, Colofônia, Resina Epóxi, Terebentina 7 Etilenodiamina, Formaldeído, Triclosan, 6 Antraquinona, Nitrofurazona 5 Mercapto mix 4 Lanolina, Quaternium 15, Quinina mix, Propilenoglicol, Benzocaina, Butilfenol p-terciário 3



**Figura 1** Resultados da estratégia de pesquisa.

todos os dez estudos, os testes foram realizados em pacientes com suspeita de DC. Os estudos foram conduzidos em quatro estados diferentes do Brasil, mas apenas em duas regiões, no Sul e Sudeste. Na região Sul, houve um estudo no estado de Santa Catarina e dois no estado do Rio Grande do Sul.<sup>2,6,7</sup> Na região Sudeste, houve cinco estudos no estado de São Paulo<sup>8-12</sup> e dois no estado de Minas Gerais.<sup>3,13</sup> Em relação ao sexo, a maioria da população incluída nos estudos era do sexo feminino em todos os dez estudos, como mostrado em detalhes na tabela 1.

Quanto aos locais de dermatite, o segmento cefálico (face, cabeça e pescoço) foi o mais acometido em todos os estudos, exceto no de Rodrigues et al.,<sup>13</sup> no qual foi classificado como o segundo local mais comum depois das mãos. No estudo de Fernandes et al.,<sup>9</sup> os locais mais comuns foram pálpebras (12,30%) e face (9,2%); em Silva et al.,<sup>12</sup> o segmento cefálico incluindo cabeça, face e pescoço foi responsável por 44,79% dos casos; em Duarte et al.,<sup>11</sup> o segmento cefálico foi responsável por 45,3% dos casos; em Rodrigues et al.,<sup>3</sup> a face foi afetada em 24,8% dos casos; em

**Tabela 2** Prevalência de reações positivas em testes de contato no Brasil, por substância, entre 2000 e 2022 (n = 4.703)

Substância	Testes positivos*	Média (%)	Desvio padrão	Erro padrão	Intervalo de confiança (90%)	
					Limite inferior (%)	Limite superior (%)
Sulfato de níquel	1.496	31,8	25,3	8,00	17,2	46,5
Timerosal	727	15,5	3,2	1,02	13,6	17,3
Cloreto de cobalto	504	10,7	14,3	4,51	2,4	19,0
Dicromato de potássio	421	9,0	5,4	1,71	5,8	12,1
Parafenilenodiamina	368	7,8	5,1	1,61	4,9	10,8
Perfume mix	362	7,7	5,4	1,71	4,6	10,8
Neomicina	335	7,1	6,1	1,92	3,6	10,6
Carba mix	219	4,7	5,0	1,58	1,8	7,6
Formaldeído	214	4,6	4,1	1,29	2,2	6,9
Tiuram mix	206	4,4	6,1	1,92	0,9	7,9
Quaternium 15	204	4,3	17,7	5,60	0,0	14,6
PPD mix	203	4,3	5,4	1,71	1,2	7,5
Etilenodiamina	187	4,0	1,0	0,32	3,4	4,6
Bálsamo do Peru	178	3,8	1,5	0,47	2,9	4,6
Kathon CG	151	3,2	12,9	4,10	0,0	10,7
Colofônia	137	2,9	1,1	0,34	2,3	3,5
Nitrofurazona	125	2,7	3,0	0,94	0,9	4,4
Quinolina mix	122	2,6	4,1	1,29	0,2	5,0
Prometazina	118	2,5	3,1	0,98	0,7	4,3
Parabeno mix	113	2,4	1,2	0,38	1,7	3,1
Hidroquinona	94	2,0	1,0	0,31	1,4	2,6
Resina epóxi	87	1,8	1,4	0,44	1,0	2,7
Mercapto mix	85	1,8	1,8	0,58	0,8	2,9
Terebintina	67	1,4	1,7	0,55	0,4	2,4
Benzocaína	57	1,2	0,5	0,15	0,9	1,5
Lanolina	56	1,2	0,8	0,24	0,7	1,6
Propileno glicol	50	1,1	0,4	0,12	0,8	1,3
Triclosan	47	1,0	0,8	0,25	0,5	1,5
Butilfenol p-terciário	41	0,9	0,9	0,27	0,4	1,4
Antraquinona	33	0,7	0,4	0,12	0,5	0,9

Artus et al.,<sup>6</sup> a cabeça e o pescoço foram afetados em 48,9% dos casos; e em Duarte et al.,<sup>8</sup> o segmento cefálico (cabeça e pescoço) foi o mais frequentemente afetado (81 casos, 29%). No estudo de Rodrigues et al.,<sup>13</sup> as mãos foram o local mais afetado (44,7%), e os estudos de Opperman et al.,<sup>7</sup> GBEDC,<sup>10</sup> e Correa et al.<sup>2</sup> não forneceram essa informação.

### Técnica

Todos os estudos utilizaram a Bateria Padrão Brasileira, composta por 30 substâncias recomendadas pelo GBEDC, originalmente produzida pelo FDA-Allergenic/Immunothech (RJ, Brasil).

Todos os estudos seguiram os critérios do *International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG) para técnicas de aplicação e interpretação. As leituras foram realizadas em 48 e 96 horas, de acordo com os critérios estabelecidos. Testes positivos em 96 horas relacionados ao histórico atual e passado de DC foram considerados relevantes.<sup>10</sup>

### Frequência dos alérgenos mais comuns

Entre adultos com suspeita de DCA, o alérgeno mais frequentemente positivo em TC foi o sulfato de níquel, com prevalência média de 31,8%, como mostrado na tabela 2.

Individualmente, também foi o teste com maior positividade nos dez estudos que examinaram essa população, com porcentagens variando de 28,1%<sup>11</sup> a 56,2%<sup>12</sup> dos pacientes testados em cada estudo.

O segundo alérgeno mais frequentemente positivo foi o Timerosal e o cloreto de cobalto, com prevalência média de 15,5% e 10,7%, respectivamente. Ambas as substâncias estavam entre os cinco alérgenos mais frequentemente positivos em todos os artigos.

Considerando a série de metais, além da alta prevalência de sulfato de níquel e cloreto de cobalto, o dicromato de potássio apresentou prevalência média de 9%.

Dentre as sete substâncias mais frequentes nos estudos incluídos, também deve-se citar o mix de fragrâncias (7,7%), a parafenilenodiamina (7,8%) e a neomicina (7,1%). A neomicina apresentou a maior prevalência entre os artigos incluídos quando comparada às substâncias presentes em medicamentos tópicos da série. Prometazina foi o segundo ingrediente ativo mais positivo, mas mostrou variação significativa entre os estudos, com prevalência variando de 0,8%<sup>3</sup> a 5,9%,<sup>2</sup> resultando em prevalência média menor de testes positivos por substância do que a neomicina, em 2,5%. Nitrofurazona e quinolina também tiveram baixas porcentagens médias de prevalência nos testes dos estudos incluídos (2,7% e 2,6%, respectivamente).

**Tabela 3** Associações identificadas com sexo, idade e região no período de 2000 a 2023

Substância	Sexo feminino		Idade (média)		Região*		p-valor (global)
	Coefficiente	p-valor	Coefficiente	p-valor	Coefficiente	p-valor	
Antraquinona	-0,020	0,062	—	—	1,82	0,006	0,002
Bálsamo do Peru	-	-	—	—	2,60	< 0,001	< 0,001
Benzocaina	-0,006	0,628	—	—	1,25	0,075	0,005
Bicromato de potássio	-0,388	0,025	0,166	0,187	0,93	0,664	0,081
Carba mix	-0,084	0,072	0,091	0,244	5,41	0,008	0,001
Cloreto de cobalto	-0,059	0,550	0,234	0,218	4,24	0,246	0,003
Colofônia	-0,047	0,072	0,065	0,148	2,97	0,008	< 0,001
Resina Epóxi	-0,039	0,064	0,053	0,144	2,12	0,013	0,001
Etilenodiamina	0,047	< 0,001	—	—	—	—	< 0,001
Formaldeído	0,088	0,041	—	—	-1,42	0,482	0,003
Hidroquinona	-0,106	0,079	—	—	2,21	0,039	0,050
Irgasan	-	-	—	—	0,94	0,016	0,016
Kathon CG	-0,073	0,293	—	—	8,09	0,047	0,012
Lanolina	0,028	0,097	—	—	-0,56	0,503	0,018
Mercapto mix	0,024	0,002	—	—	—	—	0,002
Neomicina	0,075	0,097	—	—	2,53	0,266	< 0,001
Nitrofurazona	-0,138	0,007	0,042	0,184	0,91	0,134	0,021
Parabeno mix	-0,161	0,016	—	—	1,65	0,097	0,029
Parafenilenodiamina	-0,150	0,016	0,262	0,019	6,45	0,007	< 0,001
Perfume mix	—	—	—	—	5,80	< 0,000	< 0,001
PPD mix	-0,069	0,208	0,068	0,474	5,57	0,018	0,003
Prometazina	-0,021	0,447	—	—	2,95	0,071	0,012
Propileno glicol	-0,027	0,040	0,018	0,360	1,78	0,003	0,001
Butilfenol p-terciário	-0,027	0,443	0,007	0,913	2,57	0,069	0,046
Quaternium 15	-0,330	0,024	—	—	-1,50	0,466	0,049
Quinolina mix	-0,169	0,014	—	—	-0,34	0,712	0,034
Sulfato de níquel	0,410	0,011	-0,083	0,702	6,28	0,170	< 0,001
Terebintina	-0,048	0,088	0,033	0,468	2,92	0,012	0,008
Timerosal	0,232	0,001	—	—	-1,01	0,695	< 0,001
Tiuram mix	0,054	0,004	—	—	—	—	0,004

\* Região Sudeste considerada como referência.

Azul: Conforme a proporção da variável aumenta, a proporção de testes positivos diminui. Rosa: Conforme a proporção da variável aumenta, a proporção de testes positivos aumenta. Amarelo: Associações estatisticamente significantes.

As três substâncias menos prevalentes em todos os estudos foram triclosan (1%), butilfenol p-terciário (0,9%) e antraquinona (0,7%).

Em relação à análise por faixa etária, os alérgenos mais comuns em crianças e adolescentes, de 1 a 19 anos, considerando um único estudo com  $n = 1.253$ , foram sulfato de níquel (36,8%), Timerosal (18,4%), neomicina (6,4%), cloreto de cobalto e mix de fragrâncias (4,0% cada), formaldeído (3,2%), dicromato de potássio e etilenodiamina (2,4% cada).

As crianças apresentaram reações positivas apenas para o mix de níquel e o mix de fragrâncias.<sup>3</sup>

A revisão sistemática também incluiu um artigo apresentando resultados na subpopulação idosa (> 65 anos):<sup>8</sup> Os principais sensibilizadores nessa faixa etária foram Timerosal (11%), neomicina (10,5%), sulfato de níquel (10%), mix de fragrâncias (10%), nitrofurazona (7%), dicromato de potássio (6%) e parafenilenodiamina (5,5%).



## Associações entre variáveis

Em relação às associações testadas entre a porcentagem de testes positivos e as variáveis sexo, idade e região no Brasil, os resultados estão descritos na tabela 3. Valores com  $p < 0,1$  foram considerados estatisticamente significantes.

### Sexo

Maior proporção de mulheres na amostra foi associada a menor proporção de testes positivos para as seguintes substâncias: antraquinona, dicromato de potássio, carbamix, colofônia, resina epóxi, hidroquinona, nitrofurazona, parabeno mix, parafenilenodiamina, propilenoglicol, Quaternium 15, quinolina mix e terebintina ( $p < 0,1$ ).

Para as substâncias etilenodiamina, formaldeído, lanolina, Mercapto mix, neomicina, sulfato de níquel, Timerosal e Tiuram mix, maior proporção de mulheres na amostra foi associada a maior proporção de testes positivos ( $p < 0,1$ ).

### Idade

Maior média de idade no estudo foi associada a menor proporção de testes positivos para as substâncias dicromato de potássio, carbamix, cloreto de cobalto, colofônia, nitrofurazona, parafenilenodiamina, PPD mix, propilenoglicol, butilfenol p-terciário e terebintina ( $p < 0,1$ ).

Por outro lado, apenas para sulfato de níquel, maior média de idade no estudo foi associada a maior proporção de testes positivos ( $p < 0,1$ ).

Regiões brasileiras dos estudos: As substâncias formaldeído, lanolina, quaternium 15, quinolina mix e Timerosal apareceram em menor proporção de testes positivos na região Sul, mas sem associação direta estatisticamente significativa ( $p > 0,1$ ).

Em contrapartida, as substâncias antraquinona, bálsamo do Peru, benzocaína, carbamix, colofônia, resina epóxi, hidroquinona, triclosan, Kathon CG, parabeno mix, perfume mix, parafenilenodiamina, PPD mix, propilenoglicol, Prometazina, Quaternium 15, quinolina mix, p-butilfenol terciário e terebintina apresentaram maior proporção de testes positivos nos estudos realizados na região Sudeste ( $p < 0,1$ ). A mesma sugestão é feita para dicromato de potássio, cloreto de cobalto, neomicina, nitrofurazona, sulfato de níquel, embora não tenha sido observada significância estatística ( $p > 0,1$ ).

Nenhuma tendência ou associação foi observada para as substâncias restantes.

## Variação na positividade do teste ao longo do tempo

O estudo observou tendência crescente na positividade do teste a cada cinco anos para várias substâncias, incluindo Kathon CG; neomicina e sulfato de níquel também exibiram positividade crescente do teste ( $p < 0,1$ ). Além disso, antraquinona, benzocaína, dicromato de potássio, bálsamo do Peru, cloreto de cobalto, colofônia, formaldeído, triclosan, butilfenol p-terciário, PPD mix, parafenilenodiamina, perfume mix, propilenoglicol e terebintina ( $p > 0,1$ ).

Por outro lado, houve tendência decrescente de positividade do teste, a cada cinco anos, para Quaternium 15 e Timerosal ( $p < 0,1$ ), resina epóxi, etilenodiamina, hidro-

quinona, lanolina, Mercapto mix, nitrofurazona, parabeno mix, Prometazina, Tiuram mix e quinolina mix ( $p > 0,1$ ). Os resultados são descritos na tabela 4.

## Discussão

O objetivo principal deste estudo foi compilar e comparar os resultados de TC conduzidos na população brasileira, com foco específico em pacientes com suspeita de DC, de 2000 a 2022.

Consistente com a literatura global, o níquel foi identificado como o principal agente sensibilizador em todos os estudos. As taxas de positividade encontradas na população brasileira neste estudo (31,8%) foram maiores em comparação a relatos mais recentes na população europeia, em que a sensibilização ao níquel foi encontrada em aproximadamente 13% a 17% dos adultos, cerca de 10% dos adolescentes e 7% a 9% das crianças.<sup>14</sup>

Os metais apareceram como sensibilizadores significantes na maioria dos estudos e estão entre os principais alérgenos causadores de DC. Além do níquel, o cobalto e o cromo foram sensibilizadores notáveis, provavelmente pela alta prevalência de produtos contendo metais aos quais a população brasileira é exposta, como joias, piercings, produtos de limpeza, óculos, relógios, botões em roupas e itens folheados a ouro, juntamente com a presença de metais em dermatoses ocupacionais.<sup>15</sup>

De acordo com Spiewak et al.,<sup>14</sup> os sensibilizadores mais comuns na população europeia, além do sulfato de níquel, são o Timerosal e as fragrâncias. Da mesma maneira, nessa revisão sistemática, o Timerosal foi classificado entre os dez sensibilizadores mais frequentes em todos os artigos. Ressalta-se sua presença em medicamentos, conservantes de vacinas, soluções para lentes de contato e tintas para tatuagem, o que pode contribuir para a alta prevalência de sensibilização a essa substância.<sup>2</sup>

Em relação às substâncias com menor prevalência de reações positivas em TC, este estudo identificou triclosan, p-terc-butilfenol e antraquinona, com percentuais médios de prevalência de até 1%. Considerando a frequência muito baixa de testes positivos para essas substâncias, pode-se questionar sua real importância na etiologia da DAC na população brasileira nas últimas duas décadas e a necessidade de incluí-las no painel padrão de TC brasileiro.

Esses resultados estão alinhados com dados publicados relatando sensibilização de contato pouco frequente ao triclosan. O *Swiss Contact Dermatitis Research Group* relatou prevalência de sensibilização ao triclosan de 0,8% em um grande estudo envolvendo 2.295 pacientes.<sup>16</sup> Schena et al.<sup>17</sup> confirmaram baixa incidência de sensibilização ao triclosan, principalmente associada ao uso de desodorantes contendo essa substância em seu estudo.

Em virtude dos riscos potenciais relatados que variam de alergias a disfunção endócrina, o triclosan foi banido pelo FDA em setembro de 2016 em sabonetes (líquidos, em gel, espuma, em barra), enquanto a União Europeia proibiu seu uso em todos os produtos biocidas para higiene humana a partir de janeiro de 2017, o que pode explicar a redução de testes positivos para triclosan.<sup>18</sup>

Um estudo de Fransway et al.<sup>19</sup> do *North American Contact Dermatitis Group* em 2013 também relatou

**Tabela 4** Variação da positividade dos resultados dos testes de contato ao longo do tempo, utilizando a Bateria Padrão Brasileira, entre 2000 e 2022 (n = 4.703)

Substância	—  1999 <sup>a</sup>	2000 – 2005	2005 – 2010	2011  —	β (pp) <sup>b</sup>
Antraquinona	0,5	0,3	1,4	0,6	0,07
Benzocaína	0,5	0,9	1,3	1,7	0,28
Dicromato de potássio	8,1	6,0	8,0	9,6	0,73
Bálsamo do Peru	3,2	2,8	3,4	4,9	0,54
Carba mix	3,7	3,4	5,4	5,0	0,42
Cloreto de cobalto	11,0	8,6	10,4	13,0	0,91
Colofônia	2,6	1,8	3,1	4,7	0,71
Resina Epóxi	1,8	2,8	2,0	2,0	–0,07
Etilenodiamina	3,1	3,4	3,9	2,9	–0,11
Formaldeído	3,8	4,5	4,6	4,7	0,14
Hidroquinona	1,3	1,0	2,9	1,0	–0,04
Triclosan	0,7	0,1	1,6	1,5	0,31
Kathon CG	2,2	0,0	3,7	15,2	4,02
Lanolina	1,1	2,7	1,2	0,6	–0,39
Mercapto mix	3,7	1,5	1,8	1,2	–0,41
Neomicina	4,3	9,3	8,2	11,7	1,41
Nitrofurazona	3,7	3,4	1,9	1,4	–0,61
Butilfenol p-terciário	0,7	1,0	1,1	3,4	0,74
PPD mix	1,8	3,7	6,2	4,3	0,44
Parabeno mix	2,7	2,0	2,6	1,6	–0,21
Parafenilenodiamina	8,7	6,2	7,7	9,2	0,51
Perfume mix	8,4	7,3	6,4	12,1	1,22
Prometazina	1,8	2,0	3,5	0,4	–0,43
Propileno Glicol	0,8	0,6	1,3	1,3	0,17
Quaternium 15	11,3	4,4	1,6	1,4	–1,85
Quinolina mix	6,0	2,3	1,6	1,4	–0,78
Sulfato de Níquel	25,1	36,2	33,3	44,9	4,06
Terebintina	1,4	0,0	2,4	0,8	0,03
Timerosal	16,3	18,4	16,6	10,4	–1,98
Tiuram mix	5,5	5,4	3,6	3,7	–0,49

<sup>a</sup> Foram incluídos artigos publicados entre 2000 e 2022. A coleta de dados em dois artigos incluídos foi conduzida entre 1995 e 2000.

<sup>b</sup> Coeficiente de regressão linear (em pontos percentuais). Resultados positivos = aumento médio; Resultados negativos = diminuição média.

diminuição na prevalência de reações positivas ao p-terc-butilfenol, substância comumente usada em adesivos, incluindo a produção de calçados, entre outras substâncias, quando comparado às taxas observadas nos dez anos anteriores.

Em relação às antraquinonas, elas têm aplicações industriais na produção de peróxido de hidrogênio, tintas e medicamentos como laxantes e catárticos. Também estão presentes em plantas como Senna, Cascara sagrada, Rui-barbo e Aloe.<sup>20,21</sup> A antraquinona não está incluída nos painéis de TC padrão americanos e europeus, com dados publicados limitados sobre sua prevalência de reações positivas em testes de contato.

Foi encontrada tendência a maior proporção de testes positivos em mulheres para várias substâncias, possivelmente relacionada à maior frequência de exposição que ocorre neste grupo. Entre elas estão a etilenodiamina, usada principalmente em medicamentos tópicos, como antifúngicos, antibacterianos e corticosteroides; formaldeído, utilizado na formulação de cosméticos, produtos de higiene pessoal e esmaltes; lanolina, emoliente cutâneo usado na indústria de cosméticos; Mercapto mix, empregada na

indústria da borracha e encontrada em luvas, preservativos, brinquedos, sapatos, entre outros itens; Timerosal, utilizado como conservante em vacinas; Tiuram mix, usada na indústria da borracha para fungicidas e pesticidas, bem como repelentes; neomicina, medicamento antibacteriano de venda livre no Brasil; e sulfato de níquel, encontrado em joias, brincos, relógios, pulseiras, botões de jeans, agulhas, zíperes, moedas, chaves, fivelas, armações de óculos, aparelhos ortodônticos e ortopédicos, alimentos, entre outros.

Além disso, foi encontrada tendência maior de proporções de testes positivos para várias substâncias na região Sudeste em comparação à região Sul (antraquinona, bálsamo do Peru, benzocaína, carbamix, colofônia, resina epóxi, hidroquinona, triclosan, Kathon CG, parabeno mix, perfume mix, parafenilenodiamina, PPD mix, propilenoglicol, prometazina, Quaternium 15, quinolina mix, butilfenol p-terciário e terebintina). Esse achado pode ser justificado pelo maior número de estudos conduzidos na região Sudeste (sete de dez estudos) incluídos na análise.

Além disso, a maior média de idade na população estudada, abrangendo crianças, adultos e idosos, foi associada

a menor proporção de testes positivos para substâncias como dicromato de potássio, carbamix, cloreto de cobalto, colofônia, nitrofurazona, parafenilenodiamina, PPD mix, propilenoglicol, butilfenol p-terciário e terebintina. A possível explicação está na associação dessas substâncias com atividades ocupacionais, como construção civil e indústrias como borracha, couro e metais, que tendem a ser menos comuns em faixas etárias mais avançadas.

O artigo de Duarte et al.<sup>11</sup> avaliou a variação nas taxas de positividade para substâncias incluídas no painel de TC brasileiro padrão recomendado pelo GBEDC entre 2006 e 2011. Três substâncias apresentaram diminuição estatisticamente significativa nas taxas de sensibilização ao longo dos anos estudados: lanolina ( $p=0,01$ ), neomicina ( $p=0,01$ ) e antraquinona ( $p=0,04$ ). A presente revisão sistemática, com força mais robusta, também encontrou porcentagem decrescente, a cada cinco anos em média, para lanolina; entretanto, observou-se porcentagem crescente para neomicina e antraquinona. Historicamente, a exposição a certos alérgenos mostra variação de acordo com áreas geográficas, como a neomicina, que continua sendo mais comum na América do Norte do que na Europa.<sup>22</sup> A prevalência geral de sensibilização à neomicina diminuiu em vários países nos últimos anos, possivelmente por sua disponibilidade restrita em alguns locais.<sup>23</sup> No Brasil, a neomicina ainda está presente em medicamentos tópicos de venda livre com alto consumo pela população brasileira, o que pode explicar o aumento percentual observado no presente estudo.

Os achados desta revisão sobre a frequência de alérgenos comuns na população pediátrica e adolescente são consistentes com a literatura global.<sup>10</sup> Entretanto, o presente estudo foi limitado pelo pequeno número de artigos incluindo essa faixa etária. O sulfato de níquel foi o alérgeno mais frequentemente positivo em TC conduzidos na população pediátrica no Brasil, o que está alinhado com uma revisão sistemática anterior.<sup>24</sup> Na mesma revisão, a lanolina foi considerada uma das dez substâncias mais frequentemente positivas, diferente dos resultados do presente estudo, no qual não foi observada nenhuma reação positiva a esse alérgeno na população pediátrica e adolescente.

Apesar da metodologia rigorosa empregada nesta revisão sistemática, várias limitações devem ser reconhecidas. Uma limitação significativa é o pequeno número de estudos incluídos na análise. Oito artigos tiveram que ser excluídos após a elegibilidade inicial, de acordo com os critérios de exclusão descritos na metodologia: seis por não apresentarem resultados de TC<sup>25-30</sup> e dois por apresentarem resultados de TC parcialmente.<sup>31,32</sup> O número limitado de artigos elegíveis restringe a generalização dos achados. Essa escassez de estudos provavelmente reflete o estágio inicial da pesquisa neste domínio no Brasil, apontando para oportunidades de investigação e expansão adicionais.

Na revisão mais recente da literatura relevante, foi encontrado apenas um artigo após 2022 que seria possível integrar a esta revisão sistemática, que foi realizada retrospectivamente para investigar DC nas mãos. Esse estudo encontrou, em um total de 173 pacientes, 61,8% de dermatite irritativa e apenas 23,1% de dermatite alérgica e 5,2% de dermatite atópica. Os alérgenos mais frequentes foram Kathon CG (42%), sulfato de níquel (33%) e Tiuram mix 18%.<sup>33</sup> O perfil é compatível com os dados observados na série histórica de 2000 a 2022 atual nesta revisão sistemática.

Outra limitação crítica diz respeito à qualidade geral dos estudos incluídos. Embora a maioria dos artigos selecionados fosse de qualidade metodológica média, o que pode aumentar o risco de viés, é digno de nota que estudos de alta qualidade também foram incluídos, e nenhum estudo de baixa qualidade foi admitido na revisão.

## Conclusão

Os alérgenos mais frequentemente identificados em TC nesta RS foram sulfato de níquel, Timerosal e cobalto. Triclosan, P-butilfenol terciário e antraquinona foram as três substâncias menos prevalentes. Foi demonstrada tendência de aumento da positividade do teste a cada cinco anos, em média, para Kathon CG, neomicina e sulfato de níquel.

Esta revisão sistemática oferece informações valiosas, apesar de algumas limitações. Embora o número de estudos incluídos seja pequeno, isso destaca o potencial para exploração adicional nesta área de pesquisa. A compilação desses dados permitirá que os profissionais de saúde que trabalham com alergias dermatológicas obtenham compreensão mais concreta da prevalência de reações positivas em TC para cada substância presente na bateria padrão brasileira. Esses achados, além de sua relevância clínica, podem servir como base para recomendar séries úteis e apropriadas de TC, permitindo a avaliação mais abrangente e precisa de pacientes com suspeita de DAC no Brasil no futuro.

## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

Ana Laura Andrade Bueno: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; análise estatística; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; elaboração e redação do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Nathalia Hoffmann Guarda Aguzzoli: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; análise estatística; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação da versão final do manuscrito.

Renan Rangel Bonamigo: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; análise estatística; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; elaboração e redação do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

## Conflito de interesses

Nenhum.

## Referências

- Hennino A, Vocanson M, Chavagnac C, Saint-mezard P, Dubois B, Kaiserlian D, et al. Fisiopatologia da dermatite de contato alérgica: papel das células T CD8 efectoras e das células T CD4 regulatórias. *An Bras Dermatol*. 2005;80:335–47.
- Corrêa-Fissmer M, Dalazen CC, Ferreira BP, Iser BPM. Assessment of patch test results carried out during ten years in a city in southern Brazil. *An Bras Dermatol*. 2018;93:807–12.
- Rodrigues DF, Goulart EMA. Patch test results in children and adolescents. Study from the Santa Casa de Belo Horizonte Dermatology Clinic, Brazil, from 2003 to 2010. *An Bras Dermatol*. 2015;90:671–83.
- 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.
- Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfecu R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI. 2020.
- Artus G, Bonamigo RR, Cappelletti T. Allergic contact dermatitis: prevalence of sensitizing agents in a sample of Porto Alegre, Brazil. *Rev AMRIGS*. 2011;55:155–9.
- Oppermann K, Cattani CAS, Bonamigo RR. Usefulness of dermoscopy in the evaluation of patch test reactions. *An Bras Dermatol*. 2021;96:706–11.
- Duarte I, Kobata C, Lazzarini R. Contact dermatitis in elderly patients. *An Bras Dermatol*. 2007;82:135–40.
- Fernandes MFM, de Mello JF, Pires MC, Vizeu MCM. Comparative study of patch test using traditional method vs. prior skin abrading. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2007;21:1351–9.
- Grupo Brasileiro de Estudo em Dermatite de Contato (GBEDC). Multicentric study for the development of a standard Brazilian patch test series. *An Bras Dermatol*. 2000;75:147–56.
- Duarte IAG, Tanaka GM, Suzuki NM, Lazzarini R, Lopes AS, de A, Volpini BMF, et al., Patch test standard series recommended by the Brazilian Contact Dermatitis Study Group during the 2006–2011 period. *An Bras Dermatol*. 2013;88:1015–8.
- Silva EA, Bosco MRM, Lozano RR, Latini ACP, Souza VNBde. High rate of sensitization to Kathon CG, detected by patch tests in patients with suspected allergic contact dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2020;95:194–9.
- Rodrigues DF, Neves DR, Pinto JM, Alves MFF, Fulgêncio ACF. Results of patch tests from Santa Casa de Belo Horizonte Dermatology Clinic, Belo Horizonte Brazil, from 2003 to 2010. *An Bras Dermatol*. 2012;87:800–3.
- Spiewak R. Patch testing for contact allergy and allergic contact dermatitis. *Open Allergy J*. 2008;1:42–51.
- Bevilaqua M, Cichelero MB, da Silva RKV, Bonamigo RR. The diagnosis of cosmetic contact dermatitis: a study using standard, cosmetic, and hair cosmetic batteries. *An Bras Dermatol*. 2019;94:366–8.
- Perrenoud D, Bircher A, Hunziker T, Suter H, Bruckner-Tuderman L, Stäger J, et al. Frequency of sensitization to 13 common preservatives in Switzerland Contact Dermatitis. *Swiss Contact Dermatitis Research Group*. 1994;30:276–9.
- Schena D, Papagrigoraki A, Girolomoni G. Sensitizing potential of triclosan and triclosan-based skin care products in patients with chronic eczema. *Dermatol Ther*. 2008;21:S35–8.
- Weatherly LM, Gosse JA. Triclosan exposure, transformation, and human health effects. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2017;20:447–69.
- Fransway AF, Zug KA, Belsito DV, Deleo VA, Fowler JF Jr, Maibach HI, et al. North American Contact Dermatitis Group patch test results for 2007–2008. *Dermatitis*. 2013;24:10–21.
- Goor G, Glenneberg J, Jacobi S, Dadabhoy J, Candido E. Hydrogen Peroxide. In: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Wiley; 2019. p. 1–40.
- Universidade Federal do, Paraná, Drogas com Antraquinonas. *Farmacogn 1 - Aulas Laboratório*. 2015:55–60. Disponível em: <https://docs.ufpr.br/~cid/farmacognosia.1/Apostila/antraquinonas.pdf>.
- Alinaghi F, Bennike NH, Egeberg A, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence of contact allergy in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2019;80:77–85.
- Teo Y, McFadden JP, White IR, Lynch M, Banerjee P. Allergic contact dermatitis in atopic individuals: results of a 30-year retrospective study. *Contact Dermatitis*. 2019;81:409–16.
- Rodrigues DF, Marcos EMA. Patch-test results in children and adolescents: systematic review of a 15-year period. *An Bras Dermatol*. 2016;91:64–72.
- Belluco PES, Giavina-Bianchi P, Belluco RZF, Novaes MRCG, Reis CMS. Prospective study of consecutive patch testing in patients with contact dermatitis using an adapted Latin American baseline series. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2023;55:235–42.
- Duarte I, Silva Mde F, Malvestiti AA, Machado Bde A, Lazzarini R. Evaluation of the permanence of skin sensitization to allergens in patients with allergic contact dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2012;87:833–7.
- Scherrer MAR, Rocha VB. Increasing trend of sensitization to Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI). *An Bras Dermatol*. 2014;89:527–8.
- Lazzarini R, Duarte I, de Farias DC, Santos CA, Tsai AI. Frequency and main sites of allergic contact dermatitis caused by nail varnish. *Dermatitis*. 2008;19:319–22.
- Villarinho ALCF, Melo Mdas GM, Moutinho WCD, Teixeira LR. Demographic and clinical profile of occupational cases of sensitization to methylisothiazolinone and Kathon CG: a cross-sectional study. *Rev Bras Saúde Ocup*. 2022;47:e4.
- Sanchez APG, Maruta CW, Sato MN, Ribeiro RL, Zomignan CA, Nunes RS, et al. Study on lymphocyte proliferation in nickel sensitive patients. *An Bras Dermatol*. 2005;80:149–58.
- Lazzarini R, Duarte I, Braga JCT, Ligabue SL. Allergic contact dermatitis to topical drugs: a descriptive analysis. *An Bras Dermatol*. 2009;84:30–4.
- Lazzarini R, Ferreira RF, Hafner MFS. Allergic contact dermatitis to shoes: contribution of a specific series to the diagnosis. *An Bras Dermatol*. 2018;93:696–700.
- 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.





## ARTIGO ORIGINAL

## Prurido na dermatite atópica: estudo transversal de pacientes adultos de hospital universitário terciário em São Paulo, Brasil<sup>☆,☆☆</sup>



Georgia Biazus Soares <sup>a</sup>, Raquel Leao Orfali <sup>b</sup>, Beatriz Lacerda Averbach <sup>b</sup>,  
Yap Qai Ven <sup>c</sup>, Gil Yosipovitch <sup>a</sup> e Valeria Aoki <sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Dermatologia e Cirurgia Cutânea Dr. Phillip Frost, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, EUA

<sup>b</sup> Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>c</sup> Unidade de Bioestatística, Faculdade de Medicina Yong Loo Lin, National University Health System, Singapura

Recebido em 28 de abril de 2024; aceito em 10 de setembro de 2024

### PALAVRAS-CHAVE

Dermatite atópica;  
Eczema;  
Prurido

### Resumo

**Fundamentos:** O prurido crônico é o sintoma definidor da dermatite atópica (DA). Embora a DA seja comum na América Latina, há poucos dados sobre a intensidade, as características e os efeitos do prurido na qualidade de vida dessa população.

**Objetivo:** Este estudo transversal teve como objetivo avaliar o prurido em 91 pacientes com DA atendidos em hospital universitário terciário em São Paulo, Brasil. Pacientes com idade entre 14 e 65 anos foram incluídos neste estudo.

**Métodos:** Os pacientes preencheram o Questionário de Prurido, o ItchyQoL e os questionários POEM e foram solicitados a classificar a gravidade do prurido usando a Escala Numérica de Avaliação de Prurido de pico de 10 pontos (NRS, do inglês *Numerical Rating Scale*). A gravidade da DA foi avaliada por meio das escalas EASI e vIGA-AD.

**Resultados:** A média de idade foi de  $29,68 \pm 12,87$  anos, e 56,0% dos pacientes eram brancos; 97,8% dos pacientes apresentavam prurido no momento da consulta, com NRS média de  $7,32 \pm 2,22$ . Os pacientes tinham sangramento associado (71,4%), sensação de calor (63,7%) e dor (54,9%). Os fatores de agravamento incluíram estresse (93,4%), pele seca (91,2%) e sudorese (75,8%). O escore médio total do ItchyQoL foi de  $78,93 \pm 17,20$ . O gênero feminino foi significativamente associado a escore total maior do ItchyQoL ( $p=0,009$ ). O prurido na região cervical, nos pés ou no corpo inteiro foi associado a escores totais maiores do ItchyQoL em modelos ajustados ( $p<0,05$ ). Os escores EASI, vIGA-AD e POEM foram moderadamente correlacionados com a intensidade do prurido ( $r=0,434$ ,  $0,406$  e  $0,610$ ) e escore total do ItchyQoL ( $r=0,425$ ,  $0,436$  e  $0,631$ ).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.09.006>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Biazus Soares G, Orfali RL, Averbach BL, Qai Ven Y, Yosipovitch G, Aoki V. Pruritus in atopic dermatitis: a cross-sectional study of adult patients from a tertiary university hospital in São Paulo, Brazil. *An Bras Dermatol.* 2025;100:101093.

<sup>☆☆</sup> Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [valeria.aoki@gmail.com](mailto:valeria.aoki@gmail.com) (V. Aoki).

**Limitações do estudo:** Esta coorte populacional predominantemente branca pode não ser representativa dos diversos fenótipos de DA na população de pacientes brasileiros. Crianças menores de 14 anos e adultos maiores de 65 anos foram excluídos desta coorte populacional. Além disso, os pacientes incluídos no estudo podem sofrer de outras doenças não dermatológicas que causam prurido, o que pode influenciar os resultados observados.

**Conclusões:** Pacientes com DA no Brasil apresentam prurido significativo que afeta sua qualidade de vida. Gênero, localização corporal do prurido, dor associada e estresse devem ser levados em consideração ao avaliar pacientes com DA que apresentam prurido.

© 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) é doença inflamatória crônica e recorrente da pele. O prurido crônico, definido como prurido de duração maior que seis semanas, é um dos sintomas predominantes e mais incômodos da DA.<sup>1,2</sup> O prurido afeta significativamente a qualidade de vida (QV) e a saúde mental dos pacientes e tem sido associado a comprometimento do trabalho, sono e atividades diárias.<sup>3-5</sup> Estudos relataram prevalência de 20,1% de DA no Brasil, a mais alta entre os países latino-americanos.<sup>6</sup> Entretanto, há escassez de literatura sobre o impacto do prurido associado à DA na América Latina, e a intensidade, as características e os efeitos do prurido na QV não foram bem estudados nessa população.

O principal objetivo deste estudo transversal foi avaliar a prevalência e a gravidade do prurido em pacientes com DA em uma clínica especializada em hospital universitário terciário em São Paulo, Brasil. O objetivo secundário foi descrever as características do prurido nessa população de pacientes e seu efeito na QV. Além disso, objetivou-se avaliar a gravidade clínica da DA e sua associação com medidas de prurido relatadas pelos pacientes.

## Métodos

Foram recrutados 91 pacientes com DA provenientes da Clínica de Dermatite Atópica do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, de agosto de 2022 a abril de 2023. Pacientes com idade entre 14 e 65 anos diagnosticados com DA de acordo com os critérios de Hanifin e Rajka foram incluídos no estudo. Pacientes com DA que apresentavam prurido foram solicitados a preencher três questionários validados, incluindo o Questionário de Prurido,<sup>1</sup> o *Itch-specific Quality of Life Questionnaire* (ItchyQoL),<sup>7</sup> e o questionário *Patient Oriented Eczema Measures* (POEM). Os pacientes também foram solicitados a classificar a gravidade do prurido usando a Escala Numérica de Avaliação de Prurido de Pico de 10 pontos (pp-NRS).<sup>8</sup> Os pacientes foram então examinados de maneira abrangente por um dermatologista, e a gravidade da DA foi avaliada por meio de duas medidas: o *Eczema Area and Severity Index* (EASI) e a Escala de Avaliação Global do Investigador para Dermatite Atópica validada (vIGA-AD, do inglês *Validated Investigator Global Assessment Scale for Atopic Dermatitis*). O consentimento informado foi obtido de todos os participantes, e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local.

**Tabela 1** Características demográficas

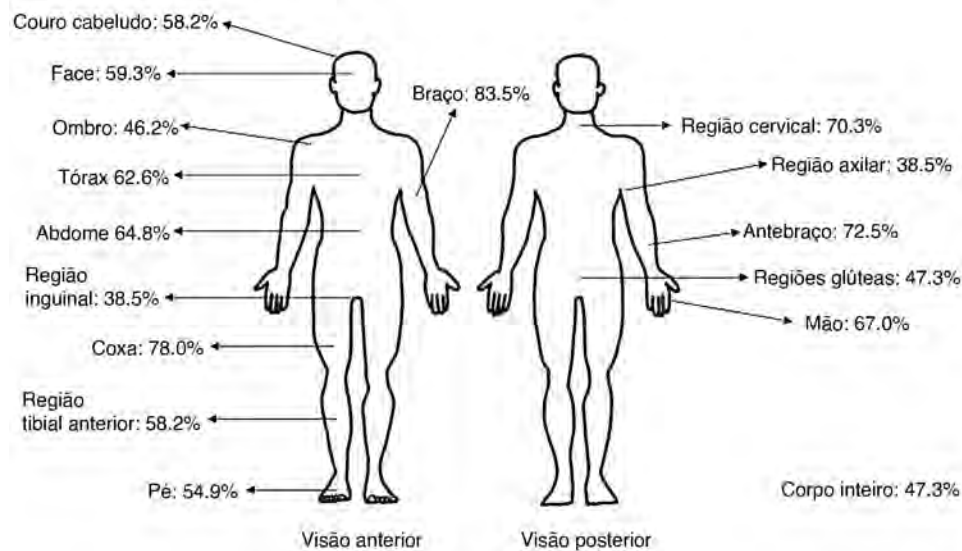
N = 91	n (%)	Média (DP)
<b>Idade</b>		29,68 (12,87)
<b>Gênero</b>		
Masculino	49 (53,8%)	
Feminino	42 (46,1%)	
<b>Raça</b>		
Caucasiana	51 (56,0%)	
Asiática	8 (8,8%)	
Parda	26 (28,6%)	
Preta	6 (6,6%)	

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software* Statistical Package for the Social Sciences, versão 29 (IBM Cooperation, Nova York). As variáveis contínuas foram apresentadas como média (DP), enquanto as variáveis categóricas foram apresentadas como n (%). A regressão linear ajustada e não ajustada foi realizada para a intensidade do prurido do paciente e em vários escores. O coeficiente de correlação de Pearson foi usado para investigar a relação entre a intensidade do prurido do paciente e cada um dos escores, e entre os vários escores.

## Resultados

As características demográficas são mostradas na tabela 1. A média de idade foi de  $29,68 \pm 12,87$  anos, e a coorte de pacientes era predominantemente branca (56,0%). Apenas dois pacientes relataram ter outra doença de pele (um paciente com psoríase e outro com doença não especificada). As características do prurido estão listadas na tabela 2. A maioria dos pacientes (97,8%) apresentava prurido, com pico médio de NRS de prurido de  $7,32 \pm 2,22$  nas últimas duas semanas. Pacientes com prurido apresentavam sangramento associado (71,4%), sensação de calor (63,7%) e dor (54,9%). Os locais do corpo mais comumente com prurido incluíram braço, antebraço e coxa (fig. 1). Os fatores de agravamento incluíram estresse (93,4%), pele seca (91,2%) e sudorese (75,8%). O escore total médio do ItchyQoL foi de  $78,93 \pm 17,20$ , indicando que o prurido teve impacto significativo na QV. Os escores médios para medidas de gravidade do eczema revelaram que os pacientes sofriam de doença moderada a grave (tabela 3).

Foi observado que características demográficas como idade e gênero não tiveram efeito estatisticamente signifi-



**Figura 1** Locais pruriginosos do corpo. Locais destacados indicam associação com maior intensidade de prurido e áreas sublinhadas indicam associação com maior escore ItchyQoL total.

**Tabela 2** Características do prurido

N = 91	n (%)	Média (DP)
Prurido atual, sim	89 (97,8%)	
NRS de prurido nas últimas duas semanas		7,32 (2,22)
Sintomas associados		
Sangramento	65 (71,4%)	
Sensação de calor	58 (63,7%)	
Dor	50 (54,9%)	
Locais de prurido no corpo		
Braço	76 (83,5%)	
Coxa	71 (78,0%)	
Antebraço	66 (72,5%)	
Fatores de piora		
Estresse	85 (93,4%)	
Pele seca	83 (91,2%)	
Sudorese	69 (75,8%)	

NRS, Escala Numérica de Avaliação (do inglês, *Numerical Rating Scale*).

**Tabela 3** Escores de gravidade da doença

	Média (DP)	Variação
POEM	18,35 (6,94)	0–28
EASI	20,87 (14,76)	0–72
vIGA-AD	3,69 (0,90)	0–4
ItchyQoL	78,93 (17,20)	22–110

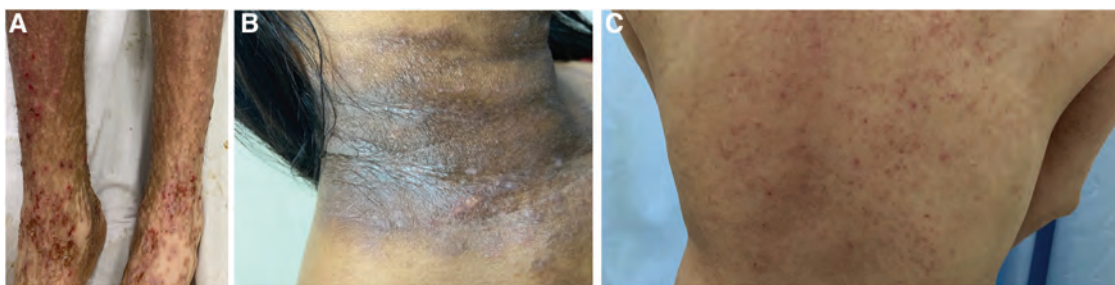
POEM, *Patient Oriented Eczema Measures*; EASI, *Eczema Area and Severity Index*; vIGA-AD, *validated Investigator Global Assessment Scale for Atopic Dermatitis*; ItchyQoL, *Itch-specific Quality of Life Questionnaire*.

cante na intensidade do prurido. Entretanto, a raça asiática foi associada a maior intensidade de prurido ( $p=0,036$ ). Embora raça e idade não tenham tido efeito no escore total do ItchyQoL, o gênero feminino foi significativamente

associado a maior escore total do ItchyQoL ( $p=0,009$ ). Além disso, a raça não afetou diferentes medidas de gravidade da DA (tabelas suplementares 1-5). Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre os locais corporais avaliados e a intensidade do prurido nos modelos ajustados (tabela suplementar 1). O prurido na região cervical, pés ou no corpo inteiro foi estatisticamente associado a maiores escores totais do ItchyQoL no modelo de regressão linear ajustado ( $p < 0,05$ ; tabela suplementar 2). Medidas de gravidade da DA, incluindo EASI, vIGA-AD e POEM, foram moderadamente correlacionadas com a intensidade do prurido ( $r=0,434$ ,  $0,406$  e  $0,610$ , respectivamente) e o escore total do ItchyQoL ( $r=0,425$ ,  $0,436$  e  $0,631$ , respectivamente).

## Discussão

Os resultados do presente estudo mostram que o prurido afetou a maioria dos pacientes com DA em hospital universitário de referência terciária em São Paulo, Brasil, com intensidade média moderada a grave (fig. 2). Estudos em larga escala na Europa e nos EUA demonstram que o prurido é o sintoma mais penoso em pacientes com DA, com escore médio de NRS de prurido na semana anterior de 6,1.<sup>2</sup> Os resultados de um estudo que avaliou a carga da DA no Brasil, México e Argentina demonstraram que prurido grave – definido como pior prurido NRS > 7 – foi relatado por 54,4% dos pacientes.<sup>9</sup> A alta prevalência e intensidade do prurido em pacientes brasileiros com DA pode sugerir a necessidade de melhor controle sintomático. Um estudo que avaliou o manejo da doença em pacientes com DA no Brasil revelou que as opções comuns de tratamento incluíam corticosteroides tópicos, emolientes, anti-histamínicos sistêmicos e corticosteroides orais. Um total de 79% dos pacientes interrompeu ou mudou o tratamento para DA – 33% deles em virtude da baixa eficácia.<sup>10</sup> Além disso, um relato brasileiro demonstrou que 42% dos pacientes com DA grave têm mais de 10 crises da doença por ano, com duração média de



**Figura 2** Características da dermatite atópica em pacientes brasileiros com diferentes características demográficas.

12 dias.<sup>11</sup> Dupilumabe, um anticorpo monoclonal Ig4 totalmente humano direcionado contra a subunidade alfa do receptor de interleucina 4 (IL-4R $\alpha$ ) dos receptores IL-4 e IL-13, é uma terapia biológica que revolucionou o tratamento da DA, com ensaios clínicos marcantes demonstrando sua eficácia na redução significativa do prurido.<sup>12,13</sup> Os inibidores da Janus quinase (JAK) também têm sido cada vez mais utilizados em pacientes com DA. Ao terem como alvo a via de sinalização da JAK e o ativador da transcrição (JAK-STAT), esses medicamentos regulam negativamente as vias inflamatórias e as citocinas e, portanto, reduzem significativamente o prurido, bem como a gravidade da DA.<sup>14</sup> Embora o dupilumabe e os inibidores de JAK tenham sido aprovados para uso em muitos países da América Latina, incluindo o Brasil, e sejam recomendados pelo mais recente consenso da Sociedade Brasileira de Dermatologia para uso em pacientes com DA, a acessibilidade permanece limitada por fatores como custo e cobertura de seguro de saúde.<sup>14,15</sup>

Sangramento, sensação de calor e dor foram os sintomas associados ao prurido mais comumente relatados nesta coorte populacional. O sangramento pode ocorrer secundariamente ao prurido e indica prurido intenso experimentado por esses pacientes. Sensações de calor e dor foram relatadas em estudos anteriores que avaliaram as características do prurido na DA.<sup>1,16,17</sup> Dor cutânea, em particular, é achado comum em pacientes com DA, com grande estudo populacional mostrando que 42% dos pacientes apresentaram dor e prurido na pele lesional da DA.<sup>2</sup> Pacientes com dor concomitante eram mais propensos a descrever o prurido como formigamento, queimação ou ardência, características classicamente associadas à dor neuropática.<sup>18</sup> Prurido e dor compartilham neurônios sensoriais, mediadores e receptores comuns, bem como mecanismos semelhantes de sensibilização neuronal.<sup>19</sup> Entretanto, a relação entre essas duas sensações no contexto da DA não é totalmente compreendida. É importante ressaltar que a dor cutânea na DA está fortemente correlacionada com medidas de gravidade da DA e QV, destacando a necessidade de avaliar e tratar a dor nesses pacientes.<sup>18</sup>

A maioria dos pacientes em nosso estudo relatou que o estresse foi fator agravante para o prurido, o que é consistente com estudos anteriores que avaliaram o prurido em pacientes com DA.<sup>16,17</sup> O estresse psicológico é conhecido por agravar os sintomas da DA por meio de seus efeitos no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, resposta imune, expressão de neuropeptídeos e função da barreira cutânea.<sup>20-22</sup> O estresse também agrava a escoriação, contribuindo assim para o ciclo prurido-escoriação, que agrava a doença.<sup>23</sup>

Portanto, o manejo do estresse deve ser abordado ao tratar pacientes com DA. Um estudo do Brasil, entretanto, observou que apenas 11,8% dos pacientes com DA relataram receber terapia ou apoio psicológico.<sup>10</sup>

Foi observado que o prurido era mais comum no braço, antebraço e coxa, o que coincide com áreas clássicas de lesões de DA. Após o ajuste para outras variáveis, o prurido na região cervical, pés ou no corpo inteiro foi associado a escore total mais alto no ItchyQoL, indicando pior QV relacionada ao prurido. Estudos mostraram associação entre eczema de cabeça e pescoço e baixa QV em pacientes com DA.<sup>24,25</sup> Isso pode ser parcialmente decorrente do fato de que essas áreas são frequentemente visíveis.<sup>25</sup>

A partir dos fatores demográficos avaliados no presente estudo, o gênero feminino foi significativamente associado a pior QV relacionada ao prurido. Um estudo anterior mostrou que o gênero feminino era preditor de baixa QV específica para prurido em pacientes com prurido crônico.<sup>26</sup> Além disso, foi relatada correlação positiva entre o escore do *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) e a gravidade da doença em pacientes do gênero feminino com DA, embora outros estudos não tenham encontrado diferença significativa relacionada ao gênero nos escores do DLQI.<sup>27,28</sup> Curiosamente, a raça não foi significativamente associada a escore total mais alto do ItchyQoL ou a escores mais altos de gravidade da DA. Estudos mostraram que pacientes com pele preta/parda são desproporcionalmente afetados pelo prurido, e que pacientes não brancos com prurido crônico experimentam maior impacto em sua QV.<sup>29,30</sup> Além disso, a DA é relatada como mais comum em pacientes com pele preta/parda nos EUA e na Europa, e muitas diferenças genéticas, imunológicas e clínicas existem entre várias raças e etnias.<sup>30-33</sup> A ausência de significância nos achados do presente estudo pode refletir a miscigenação da população brasileira e o fato de que a raça é autodeclarada, levando à falta de pacientes pretos e asiáticos na presente coorte populacional. Foi observado que pacientes de raça asiática (Fitzpatrick III) apresentaram intensidade de prurido significativamente maior quando comparados a outras raças. Entretanto, isso deve ser interpretado com cuidado em virtude do pequeno número de participantes asiáticos no presente estudo. Dada a população diversa e heterogênea do Brasil, sugere-se que a raça e a etnia dos pacientes com DA devam ser levadas em consideração ao tomar decisões diagnósticas e terapêuticas.

O escore médio total do ItchyQoL indica que o prurido tem carga significativa e impacta a QV desses pacientes. O impacto do prurido em vários aspectos da QV em pacientes com DA é bem conhecido.<sup>2,3,34</sup> Além disso, os resultados



do presente estudo demonstram que as medidas de prurido relatadas pelo paciente, como pp-NRS e ItchyQoL, correlacionam-se moderadamente com medidas objetivas de gravidade da DA, como EASI e vIGA-AD. Correlações moderadas entre o ItchyQoL e as medidas de gravidade da DA, como EASI e Scoring AD (SCORAD), foram relatadas anteriormente. Os autores concluíram que esse instrumento poderia ser incorporado na avaliação de pacientes com DA e poderia ser utilizado para orientar a tomada de decisão.<sup>35</sup> Outro estudo observou que o pior prurido do NRS e o prurido médio do NRS correlacionaram-se moderadamente com o escore EASI e o SCORAD objetivo, mas não com o vIGA-AD.<sup>36</sup> O produto do vIGA pela área de superfície corporal (vIGA  $\times$  ASC), no entanto, demonstrou ter validade convergente de fraca a boa com o pior prurido do NRS, o prurido médio do NRS e o ItchyQoL.<sup>37</sup> Os achados do presente estudo indicam que o prurido pode servir como indicador de gravidade geral da doença. Apesar do impacto significativo na QV causada pelo prurido, os resultados de prurido relatados pelos pacientes na DA não são comumente avaliados usando questionários validados no Brasil e em outros países da América Latina.<sup>38</sup> O presente estudo destaca a importância de adicionar medidas de prurido relatadas pelo paciente aos consensos regionais sobre o tratamento da DA e incorporá-las à prática clínica.

### Limitações

A principal limitação do presente estudo é que esta coorte populacional predominantemente branca pode não ser representativa da heterogênea população brasileira e, portanto, pode não refletir com precisão todos os diversos fenótipos de DA na população de pacientes. Crianças menores de 14 anos foram excluídas deste estudo, pois a avaliação do prurido em crianças pode ser difícil e tem limitações. Isso pode, no entanto, afetar a prevalência geral do presente estudo, pois a DA é condição comum em crianças. Além disso, pacientes com mais de 65 anos foram excluídos, pois o prurido em idosos pode ser multifatorial e pode ocorrer secundariamente a diagnósticos diferentes de DA. Os pacientes incluídos no estudo podem sofrer de outras doenças não dermatológicas que causam prurido, o que pode influenciar os resultados observados neste estudo.

### Conclusão

Os pacientes com DA no Brasil apresentam prurido significativo que afeta sua QV. Gênero, localização corporal do prurido, presença de dor associada e estresse devem ser levados em consideração ao avaliar pacientes com DA que apresentam prurido, pois esses fatores podem contribuir para a carga vivenciada pelos pacientes e podem impactar a tomada de decisão terapêutica. Além disso, foi observado que as medidas de prurido relatadas pelos pacientes correlacionam-se moderadamente com outros escores de gravidade da DA, demonstrando que elas podem ser incorporadas à avaliação clínica de pacientes com DA. Avaliar certos biomarcadores de prurido presentes no soro e na pele e correlacioná-los à intensidade do prurido e a outras características nessa população pode fornecer mais informações para melhor adequar e personalizar o tratamento.

### Suporte financeiro

Apoio da Fundação Applebaum a Gil Yosipovitch e Georgia Biazus Soares.

### Contribuição dos autores

Georgia Biazus Soares: Investigação, elaboração e redação do manuscrito.

Raquel Leao Orfali: Concepção, investigação, metodologia.

Beatriz Lacerda Averbach: Investigação.

Yap Qai Ven: Análise formal.

Gil Yosipovitch: Concepção, metodologia, revisão e edição.

Valeria Aoki: Concepção, investigação, metodologia, revisão e edição.

### Conflito de interesses

Raquel Leao Orfali foi pesquisadora e/ou consultora da Bayer, Sanofi, Eli Lilly, Amgen. Valeria Aoki foi pesquisadora e/ou consultora da Abbvie, Eli Lilly, Pfizer, Sanofi e Leopharma. Gil Yosipovitch foi membro do conselho consultivo da Abbvie, Arcutis, BMS, Cara Therapeutics, GSK, Escient Health, Eli Lilly, Galderma, Kiniksa Pharmaceuticals, LEO Pharma, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi, TreviTherapeutics e Vifor; recebe bolsas/financiamento de pesquisa da Eli Lilly, Kiniksa Pharmaceuticals, LEO Pharma, Novartis, Pfizer, Galderma, Escient, Sanofi Regeneron e Celldex; é pesquisador da Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi. Beatriz Lacerda Averbach é pesquisadora da Sanofi. Georgia Biazus Soares e Yap Qai Ven não têm conflito de interesses a declarar.

### Apêndice. Material suplementar

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em doi:10.1016/j.abdp.2025.101093.

### Referências

1. Dawn A, Papoiu AD, Chan YH, Rapp SR, Rassette N, Yosipovitch G. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire. *Br J Dermatol*. 2009;160:642–4.
2. Silverberg JI, Mohawk JA, Cirulli J, Nogales K, Punzalan JC, Kelly KM, et al. Burden of disease and unmet needs in atopic dermatitis: results from a patient survey. *Dermatitis*. 2023;34:135–44.
3. 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.
4. Murota H, Koike Y, Ishii K, Calimlim BM, Ludwikowska M, Toumi M, et al. Evaluating the burden of pruritus due to atopic dermatitis in Japan by patient-reported outcomes. *J Med Econ*. 2021;24:1280–9.
5. Kaaz K, Szepletowski JC, Matusiak Ł. Influence of itch and pain on sleep quality in atopic dermatitis and psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2019;99:175–80.

6. 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.
7. Desai NS, Poindexter GB, Monthrope YM, Bendeck SE, Swerlick RA, Chen SC. A pilot quality-of-life instrument for pruritus. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:234–44.
8. Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, Eckert L, Abbé A, Nelson L, et al. Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2019;181:761–9.
9. Criado RF, Rodrigues T, de Campos L, Cestari T, Maspero J, Luna PC, et al. 347 The real-world burden of atopic dermatitis: MEASURE-AD multicountry study results from Brazil, Mexico and Argentina. *Br J Dermatol.* 2023;188, ljac140.040.
10. 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.
11. 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.
12. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375:2335–48.
13. Silverberg JI, Yosipovitch G, Simpson EL, Kim BS, Wu JJ, Eckert L, et al. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2 AD ADOL, and CHRONOS. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:1328–36.
14. Orfali RL, Lorenzini D, Bressan A, Tanaka AA, Cerqueira AMM, Hirayama ADS, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique. *An Bras Dermatol.* 2023;98:814–36.
15. Sánchez J, Ale I-S, Angles MV, Fogelbach GG, Jansen AM, Takaoaka R, et al. Healthcare disparities in atopic dermatitis in Latin America: a narrative review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;13:399–416.
16. Yosipovitch G, Goon AT, Wee J, Chan YH, Zucker I, Goh CL. Itch characteristics in Chinese patients with atopic dermatitis using a new questionnaire for the assessment of pruritus. *Int J Dermatol.* 2002;41:212–6.
17. Huet F, Faffa MS, Poizeau F, Merhand S, Misery L, Brenaut E. Characteristics of pruritus in relation to self-assessed severity of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2019;99:279–83.
18. Vakharia PP, Chopra R, Sacotte R, Patel KR, Singam V, Patel N, et al. Burden of skin pain in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119:548–52, e3.
19. Yosipovitch G, Carstens E, McGlone F. Chronic itch and chronic pain: analogous mechanisms. *Pain.* 2007;131:4–7.
20. Suárez AL, Feramisco JD, John K, Steinhoff M. Psychoneuroimmunology of psychological stress and atopic dermatitis: pathophysiologic and therapeutic updates. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:7–15.
21. Oh SH, Bae BG, Park CO, Noh JY, Park IH, Wu WH, et al. Association of stress with symptoms of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:582–8.
22. Arndt J, Smith N, Tausk F. Stress and atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2008;8:312–7.
23. Sanders KM, Akiyama T. The vicious cycle of itch and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;87:17–26.
24. Ribero S, Puglisi B, Giura MT, Viola R, Siliquini N, Quaglino P, et al. Head and neck severity index is associated to a significant worsening of quality of life in atopic dermatitis patients. *Exp Dermatol.* 2021;30:1717–8.
25. Lio PA, Wollenberg A, Thyssen JP, Pierce EJ, Rueda MJ, DeLozier AM, et al. Impact of atopic dermatitis lesion location on quality of life in adult patients in a real-world study. *J Drugs Dermatol.* 2020;19:943–8.
26. Choragudi S, Biazus Soares G, Yosipovitch G. Predictive factors of quality of life in chronic pruritus patients: a cross-sectional study. *JAAD Int.* 2023;11:65–71.
27. Holm EA, Esmann S, Jemec GB. Does visible atopic dermatitis affect quality of life more in women than in men? *Gend Med.* 2004;1:125–30.
28. Talamonti M, Galluzzo M, Silvaggio D, Lombardo P, Tartaglia C, Bianchi L. Quality of life and psychological impact in patients with atopic dermatitis. *J Clin Med.* 2021;10:1298.
29. Carr CW, Veledar E, Chen SC. Factors mediating the impact of chronic pruritus on quality of life. *JAMA Dermatol.* 2014;150:613–20.
30. Sutaria N, Parthasarathy V, Roh YS, Choi J, Bordeaux ZA, Trinh P, et al. Itch in skin of colour: a multicentre cross-sectional study. *Br J Dermatol.* 2021;185:652–4.
31. Whang KA, Khanna R, Thomas J, Aguh K, Kwatra SG. Racial and gender differences in the presentation of pruritus. *Medicine (Basel).* 2019;6:98.
32. Kaufman BP, Guttman-Yassky E, Alexis AF. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups – variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. *Exp Dermatol.* 2018;27:340–57.
33. Brunner PM, Guttman-Yassky E. Racial differences in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122:449–55.
34. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123:144–51.
35. Patel KR, Singam V, Vakharia PP, Chopra R, Sacotte R, Patel N, et al. Measurement properties of three assessments of burden used in atopic dermatitis in adults. *Br J Dermatol.* 2019;180:1083–9.
36. Chovatiya R, Lei D, Ahmed A, Chavda R, Gabriel S, Silverberg JI. Clinical phenotyping of atopic dermatitis using combined itch and lesional severity: a prospective observational study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127:83–90, e2.
37. Silverberg JI, Lei D, Yousaf M, Janmohamed SR, Vakharia PP, Chopra R, et al. Measurement properties of the product of investigator's global assessment and body surface area in children and adults with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:180–7.
38. Sanchez J, Cherrez-Ojeda I, Galvan C, Garcia E, Hernández-Mantilla N, Londoño García A, et al. The unmet needs in atopic dermatitis control in Latin America: a multidisciplinary expert perspective. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11:1521–40.



## ARTIGO ORIGINAL

## Piedra branca: formação de matriz extracelular fúngica e sua importância na patogênese. Estudo ultraestrutural<sup>☆,☆☆</sup>



Hiram Larangeira de Almeida Jr. <sup>a,\*</sup>, Thales de Moura Assis <sup>b</sup>,  
Eduardo Camargo Faria <sup>b</sup> e Viviane Mazo Fávero Gimenes <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Departamento de Dermatologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

<sup>b</sup> Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

<sup>c</sup> Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, Laboratório de Micologia, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 4 de julho de 2024; aceito em 17 de agosto de 2024

### PALAVRAS-CHAVE

Matriz extracelular;  
Microscopia  
eletrônica de  
varredura;  
*Piedra alba*

### Resumo

**Fundamentos:** *Piedra* branca é afecção causada por algumas espécies do gênero *Trichosporon*. Investigamos um caso de *piedra* branca cujo exame molecular identificou *Cutaneotrichosporon* (*Trichosporon*) *debeurmannianum* como causador da afecção.

**Métodos:** Examinamos com microscopia eletrônica de varredura (MEV) os cabelos afetados, bem como a colônia fúngica do *C. debeurmannianum* obtida a partir dos cabelos. Para fins comparativos, foi examinada também uma colônia de *Trichosporon mucoides*, obtida de micoteca. **Resultados:** O exame dos cabelos afetados com a MEV demonstra facilmente os nódulos na haste pilar com predomínio das estruturas arredondadas leveduriformes, aderidas entre si por substância cimentante. O exame da colônia de *C. debeurmannianum* demonstra importante aderência entre as células fúngicas por matriz extracelular reticular. O exame da colônia de *T. mucoides* obtida de micoteca demonstra pequena produção de substância fibrilar entre os blastoconídios.

**Discussão:** O exame da colônia obtida a partir da *piedra* apresenta relevante formação de matriz extracelular, aderindo e recobrindo as estruturas fúngicas, formando um biofilme. Essa matriz deve corresponder à substância cimentante descrita na afecção.

**Conclusão:** A síntese de matriz extracelular deve ser crucial na formação dos nódulos da *piedra* branca.

© 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.2025.501140>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Almeida Jr HL, Assis TM, Faria EC, Gimenes VMF. White piedra: fungal extracellular matrix formation and its importance in pathogenesis. Ultrastructural study. An Bras Dermatol. 2025;100:501140.

<sup>☆☆</sup> Trabalho realizado na Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: hiramalmeidajr@hotmail.com (H.L. Almeida Jr.).

## Introdução

O gênero *Trichosporon* é formado por fungos basidiomicetos leveduriformes (formadores de blastoconídios e hifas),<sup>1-3</sup> havendo mais de 50 espécies descritas; eles são causadores de dermatoses e infecções oportunistas.

O gênero recebeu essa denominação (*Trichos*-cabelo e *sporon*-esporos) pois foi descrito pela primeira vez a partir de nódulos de *pedra* branca, por Beigel, em 1865, e foi posteriormente denominado *Trichosporon beigelii*.<sup>1,2</sup> Atualmente, os principais causadores de doença em humanos, seguindo a nova taxonomia, são: *T. asahii*, *T. asteroides*, *T. cutaneum*, *T. mucoides*, *T. inkin* e *T. ovoides*.<sup>1</sup>

Os fungos desse gênero causam micoses superficiais como a *pedra* branca e onicomicose – essa última geralmente por *T. cutaneum* –, mas também causam infecção sistêmica, sendo a segunda causa de septicemia fúngica em pacientes oncológicos hematológicos, frequência inferior apenas àquela do gênero *Candida* spp.<sup>1</sup>

A *pedra* branca é afecção causada geralmente por algumas espécies do gênero *Trichosporon*, como *T. cutaneum*, *T. inkin*, *T. ovoides* e *T. loubieri*. Caracteriza-se por pequenos nódulos que se formam na haste do pelo, podendo afetar várias regiões do corpo, como barba, couro cabeludo, pelos pubianos, axilas e sobrelhas. Cabelos longos poderiam facilitar sua ocorrência e são mais comuns em crianças.<sup>3-5</sup>

Esse gênero tem sofrido inúmeras reclassificações nos últimos anos.<sup>6,7</sup> O fungo *Cutaneotrichosporon* (*Trichosporon*) *debeurmannianum*, também denominado *Trichosporon debeurmannianum* por alguns autores, foi identificado em 2001,<sup>8</sup> e já foi descrito causando infecção cutânea.<sup>9,10</sup> Examinamos um caso de *pedra* branca e a respectiva cultura

fúngica, cujo exame molecular identificou *C. debeurmannianum* como causador da afecção.

## Métodos

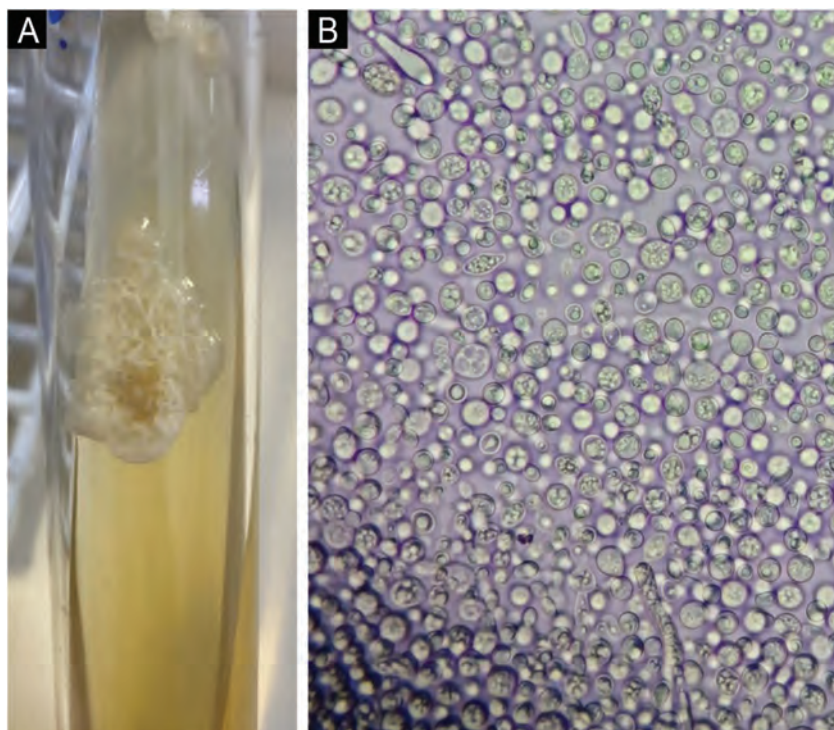
Examinamos com microscopia eletrônica de varredura (MEV), com microscópio Jeol, JSM-6610LV no Centro de Microscopia do Sul – CEMESUL – FURG, cabelos afetados de um caso de *pedra* branca, bem como a colônia fúngica obtida a partir do cultivo dos cabelos em ágar Sabouraud dextrose. Para fins comparativos, foi examinada também colônia de *Trichosporon mucoides*, obtida da micoteca do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.

Os cabelos foram examinados após metalização com ouro. Para exame das colônias foi retirado pequeno alçado do cultivo obtido, fixado em glutaraldeído, desidratado e posteriormente metalizado também com ouro, nas distintas amostras de cultura.

## Resultados

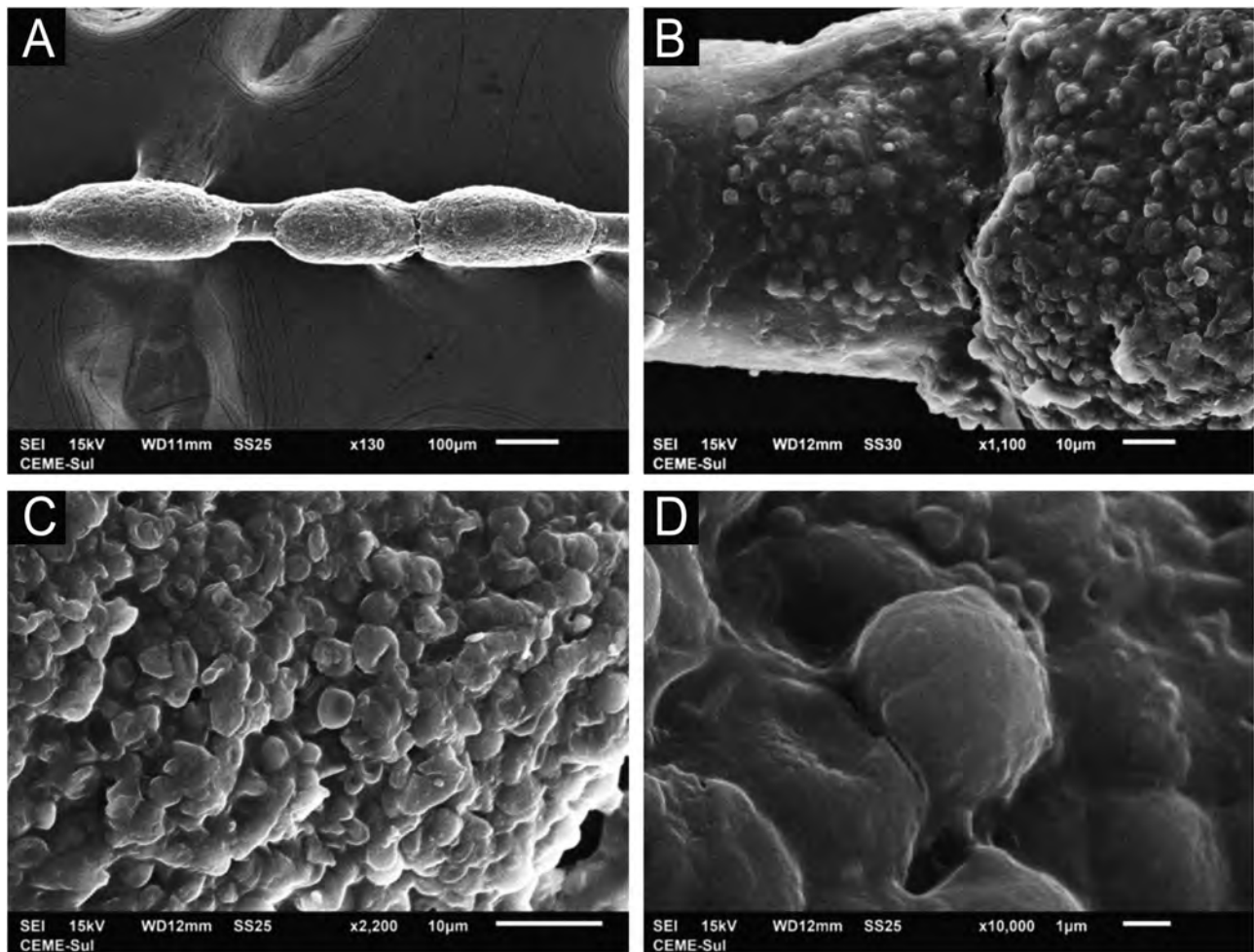
A colônia obtida a partir dos cabelos afetados demonstrou o típico aspecto amarelado-cremoso (fig. 1A). O exame da cultura com microscopia óptica demonstrou as estruturas leveduriformes (blastoconídios) e alguns filamentos (fig. 1B).

O exame dos cabelos afetados com a MEV demonstra facilmente os nódulos em pequeno aumento (fig. 2A). Em grandes aumentos se observam nódulos bem-formados e lesões incipientes (fig. 2B). O exame detalhado dos nódulos mostra a formação dos mesmos com predomínio das estruturas arredondadas leveduriformes, semelhante aos achados



**Figura 1** (A) Colônia de aspecto cremoso. (B) Microscopia óptica – predomínio de blastoconídios com algumas hifas.





**Figura 2** MEV da *piedra alba*. (A) Pequeno aumento identificando nódulos no cabelo ( $\times 130$ ). (B) Detalhe do nódulo, com lesão inicial à esquerda ( $\times 1.100$ ). (C) Grande aumento demonstrando agrupamento de blastoconídios ( $\times 2.200$ ). (D) Grande aumento com blastonídio na superfície ( $\times 10.000$ ).

da microscopia óptica, aderidas entre si por substância cimentante (fig. 2 C-D).

O exame da colônia de *C. debeurmannianum* com a MEV também demonstra predomínio de estruturas arredondadas, como vistas na microscopia óptica; já em pequeno aumento observa-se aderência entre essas estruturas por uma rede extracelular; as hifas apresentam menor produção dessa rede (fig. 3). O exame detalhado demonstra importante aderência entre as células arredondadas, formando por vezes agrupamentos que lembram “ácinos” (fig. 4), os blastoconídios aparecem bem envoltos pela matriz extracelular (fig. 5). Em alguns campos essa rede extracelular oculta as estruturas leveduriformes, compactando-as nessa matriz (fig. 6). Algumas hifas foram vistas também com essa matriz extracelular (fig. 7).

Na comparação em aumentos similares pode-se ver a semelhança entre o nódulo da *piedra* branca e no cultivo do *C. debeurmannianum* (fig. 8).

O exame com a MEV da colônia de *T. mucoides* obtida de micoteca demonstra filamentos e blastoconídios, sem a formação da evidente matriz extracelular aderindo às células fúngicas entre si (fig. 9A), como visto na colônia obtida do presente caso de *piedra* branca. Com grandes

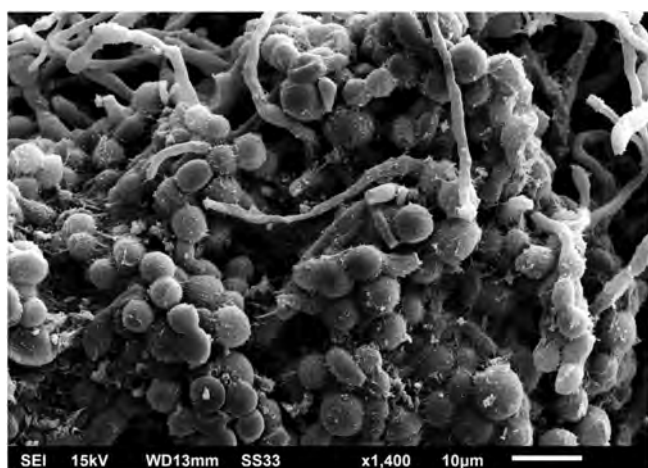
aumentos pode-se observar pequena produção, mas evidente, de substância fibrilar entre os blastoconídios (fig. 9B).

## Discussão

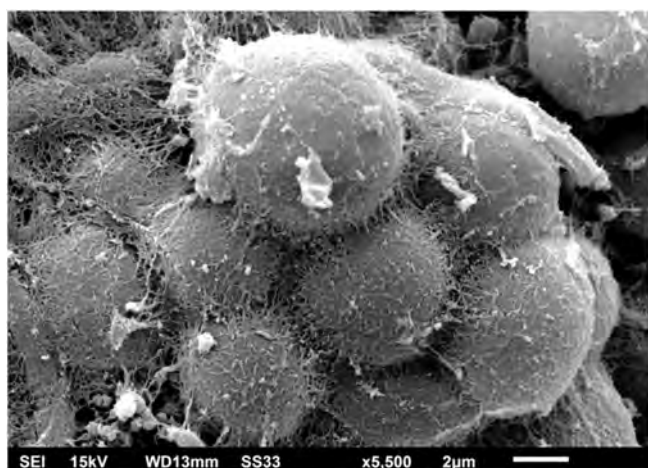
Nossos achados com o exame do nódulo da *piedra* são semelhantes a achados já publicados sobre sua ultraestrutura; são encontradas hifas (em cortes na análise com microscopia eletrônica de transmissão) e esporos envoltos por substância cimentante na superfície, na análise por MEV.<sup>11</sup>

Com relação ao exame da colônia obtida a partir do caso índice aqui apresentado, nota-se relevante formação de matriz extracelular, aderindo e recobrendo as estruturas fúngicas, formando um biofilme – matriz essa que deve corresponder à substância cimentante descrita na afecção.

Formação de biofilme foi demonstrada primeiramente na década de 1970, e caracteriza-se por matriz extracelular com os agentes etiológicos embebidos.<sup>12,13</sup> Deve ter função de proteção dos agentes etiológicos contra radiação ultravioleta, temperaturas e pH extremos, salinidade e pressão, bem como podem estar envolvidos na resistência a



**Figura 3** MEV da colônia de *C. debeurmannianum* com predomínio de blastoconídios e algumas hifas ( $\times 1.400$ ).



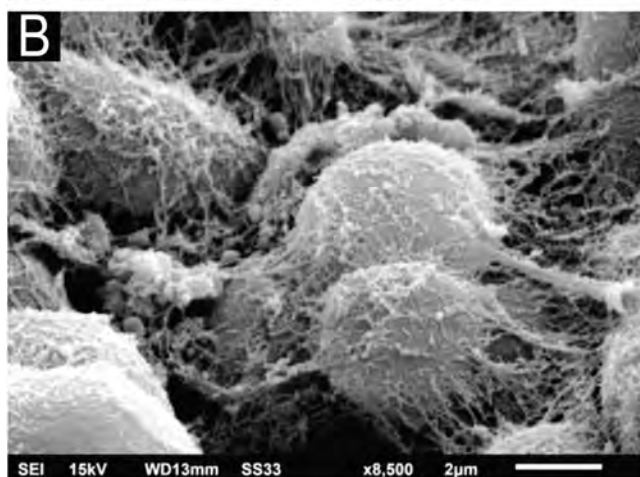
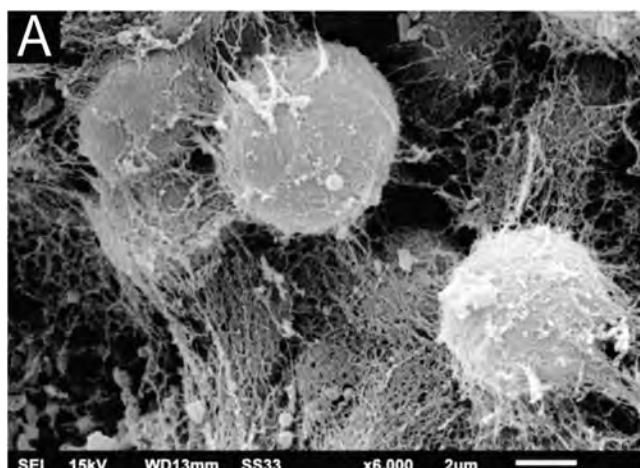
**Figura 4** MEV da colônia de *C. debeurmannianum* – detalhe dos blastoconídios aderidos por matriz extracelular reticular, formando agrupamentos que lembram ácinos ( $\times 5.500$ ).

antibióticos e antifúngicos.<sup>12</sup> Podem ser formados por polisacarídeos, proteínas ou gorduras.<sup>12</sup>

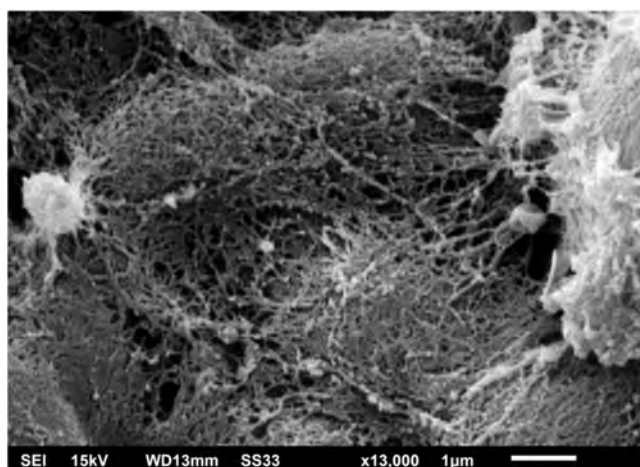
Inúmeros fungos de interesse dermatológico já foram escritos como formadores de biofilme, como *T. rubrum* e *T. mentagrophytes*, e nos gêneros *Aspergillus*, *Candida* e *Cryptococcus*.<sup>14–16</sup>

Com relação ao gênero *Trichosporon*, a formação de biofilme também já foi relatada,<sup>17–20</sup> e variação interespecífica foi encontrada, podendo ser classificadas em produtoras fracas, medias ou fortes de biofilmes.<sup>17</sup> Em uma publicação com casuística de 53 cepas de *Trichosporon* obtidos de amostras urinárias, cerca de 10% eram produtores medianos de biofilme e a maioria produtores fracos.<sup>19</sup> Com *T. asahii* obtido de hemocultura, demonstrou-se experimentalmente que o fungo se adere às placas de cultura e em poucas horas começa a produzir biofilme.<sup>20</sup>

Em trabalho experimental já foi demonstrado que várias espécies de *Trichosporon* podem se aderir aos cabelos, formando a *pedra*.<sup>21</sup>

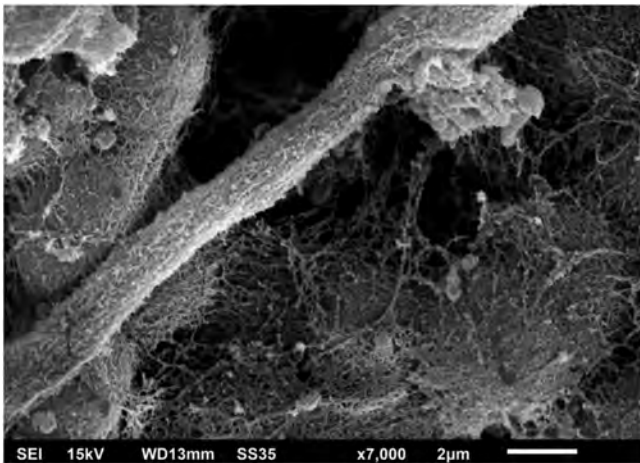


**Figura 5** MEV da colônia de *C. debeurmannianum*. (A) Grande aumento dos blastoconídios recobertos por matriz extracelular ( $\times 6.000$ ). (B) Detalhe de blastoconídios recobertos e aderidos entre si ( $\times 8.500$ ).

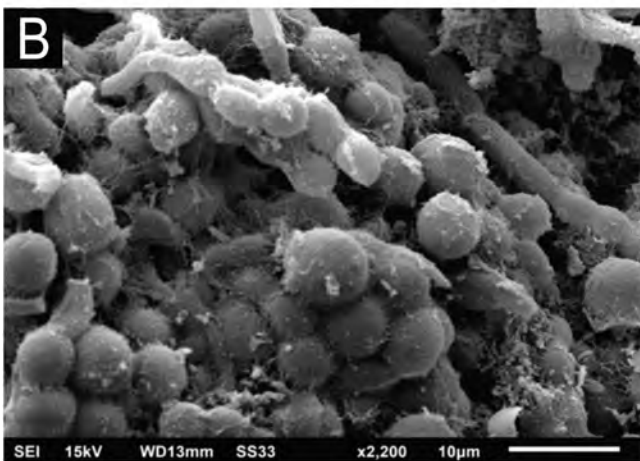
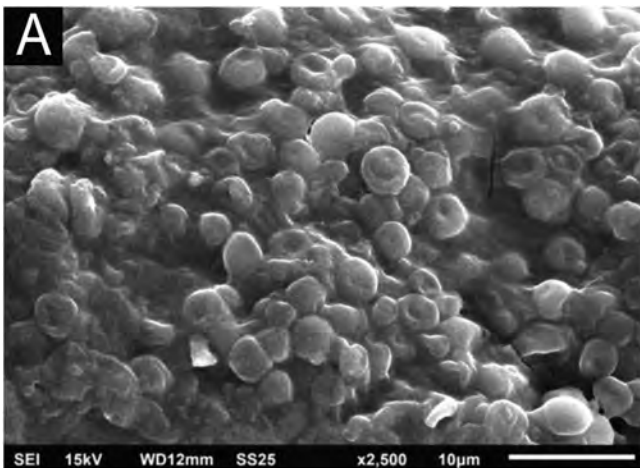


**Figura 6** MEV da colônia de *C. debeurmannianum* – detalhe de densa matriz extracelular recobrindo os blastoconídios ( $\times 13.000$ ).



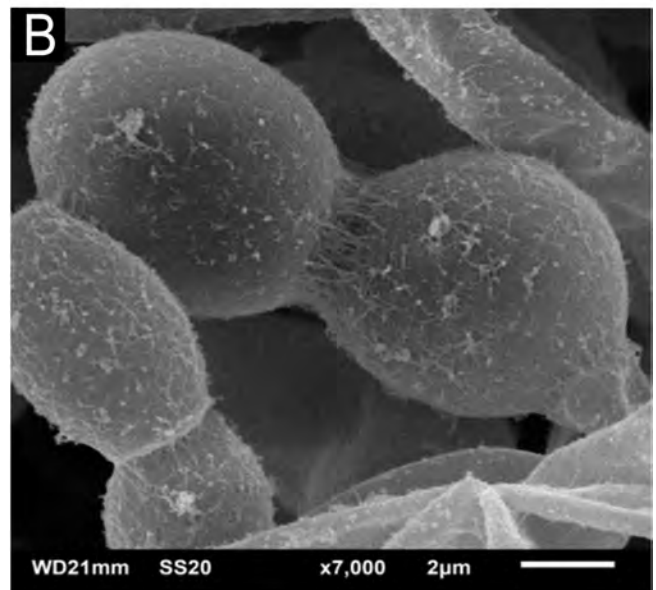
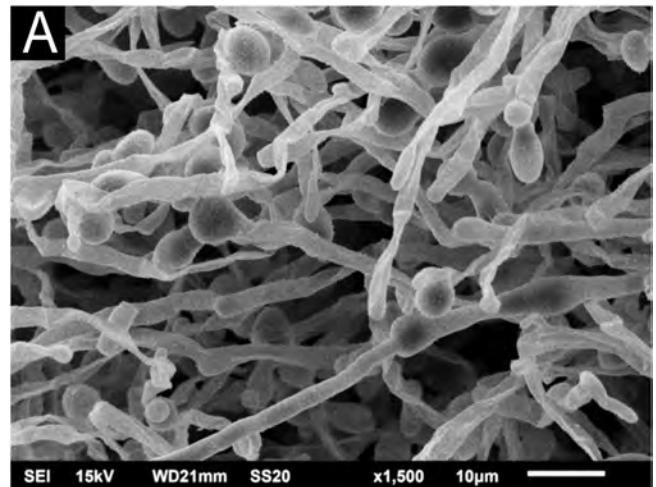


**Figura 7** MEV da colônia de *C. debeurmannianum* – detalhe da formação da matriz extracelular também por hifas ( $\times 7.000$ ).



**Figura 8** MEV – demonstração comparativa da semelhança entre o aspecto do nódulo da piedra alba (A) ( $\times 2.500$ ) e da colônia de *C. debeurmannianum* (B) ( $\times 2.200$ ).

Possivelmente, cepas com baixa produção de matriz extracelular podem não formar o nódulo da *piedra*, pois seria necessária para formar a concreção no pelo, de maneira semelhante ao que demonstramos, com a intensa produção de matriz extracelular pela colônia obtida a partir



**Figura 9** MEV de colônia de *T. mucoides*. (A) Filamentos fúngicos e blastocinídios não aderidos por matriz extracelular ( $\times 1.500$ ). (B) Detalhe de blastocinídios com discreta produção de matriz extracelular ( $\times 7.000$ ).

de cabelos afetados, em contraposição à diminuta produção de matriz extracelular por *T. mucoides* obtido de micoteca, havendo a possibilidade de essa cepa mantida congelada em micoteca ter modificado a possibilidade de produzir a matriz extracelular.

A formação da substância cimentante firmemente aderida ao cabelo e do biofilme poderia ser responsável pela lentidão da resposta terapêutica antifúngica tópica ou sistêmica na *piedra* branca.

A síntese de matriz extracelular sugere exercer papel crucial na firme adesão das células fúngicas entre si, resultando na formação dos nódulos das *piedras*, pois já foi também demonstrada com o agente etiológico da *piedra* negra.<sup>22</sup> Esses achados com MEV deveriam ser expandidos para mais espécies de *Trichosporon* formadoras ou não de *piedra*.

## 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.

Thales de Moura Assis: 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.

Eduardo Camargo Faria: 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.

Viviane Mazo Fávero Gimenes: 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

- Mehta V, Nayyar C, Gulati N, Singla N, Rai S, Chandar J. A comprehensive review of trichosporon spp.: an invasive and emerging fungus. *Cureus*. 2021;13:e17345.
- Colombo AL, Padovan AC, Chaves GM. Current knowledge of Trichosporon spp. and Trichosporonosis. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24:682–700.
- Diniz LM, De Souza Filho JB. Estudo de 15 casos de piedra branca observados na Grande Vitória (Espírito Santo - Brasil) durante cinco anos. *An Bras Dermatol*. 2005;80:49–52.
- Magalhães AR, Mondino SS, Silva M, Nishikawa MM. Morphological and biochemical characterization of the aetiological agents of white piedra. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008;103:786–90.
- Roselino AM, Seixas AB, Thomazini JA, Maffei CM. An outbreak of scalp white piedra in a Brazilian children day care. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2008;50:307–9.
- Takashima M, Sugita T. Taxonomy of pathogenic yeasts candida, Cryptococcus, Malassezia, and Trichosporon. *Med Mycol J*. 2022;63:119–32.
- de Almeida JN Jr, Favero Gimenes VM, Francisco EC, Machado Siqueira LP, Gonçalves de Almeida RK, Guitard J, et al. Evaluating and improving Vitek MS for identification of clinically relevant species of Trichosporon and the closely related genera cutaneotrichosporon and apiotrichum. *J Clin Microbiol*. 2017;55:2439–44.
- Sugita T, Takashima M, Nakase T, Ichikawa T, Ikeda R, Shinoda T. Two new yeasts, Trichosporon debeurmannianum sp. nov. and Trichosporon dermatitis sp. nov., transferred from the Cryptococcus humicola complex. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2001;51:1221–8.
- Yoo IY, Heo W, Kwon JA, Lee M, Park YJ. Identification of the rare yeast Cutaneotrichosporon (Trichosporon) debeurmannianum from diabetic foot infection. *J Clin Lab Anal*. 2022;36:e24785.
- Noy ML, Abdolrasouli A, Borman AM, Fraser M, Francis N, Moore LSP, et al. Cutaneotrichosporon (Trichosporon) debeurmannianum associated with a subcutaneous mycotic cyst successfully treated with voriconazole. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45:250–3.
- de Almeida HL Jr, Rivitti EA, Jaeger RG. White piedra: ultrastructure and a new micro-ecological aspect. *Mycoses*. 1990;33:491–7.
- Yin W, Wang Y, Liu L, He J. Biofilms: the microbial “Protective Clothing” in extreme environments. *Int J Mol Sci*. 2019;20:3423.
- Ramage G, Rajendran R, Sherry L, Williams C. Fungal biofilm resistance. *Int J Microbiol*. 2012;2012:528521.
- Gupta AK, Foley KA. Evidence for biofilms in onychomycosis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019;154:50–5.
- Costa-Orlandi CB, Sardi JC, Santos CT, Fusco-Almeida AM, Mendes-Giannini MJ. In vitro characterization of Trichophyton rubrum and T. mentagrophytes biofilms. *Biofouling*. 2014;30:719–27.
- Chen B, Sun Y, Zhang J, Chen R, Zhong X, Wu X, et al. In vitro evaluation of photodynamic effects against biofilms of dermatophytes involved in Onychomycosis. *Front Microbiol*. 2019;10:1228.
- Iturrieta-González IA, Padovan AC, Bizerra FC, Hahn RC, Colombo AL. Multiple species of Trichosporon produce biofilms highly resistant to triazoles and amphotericin B. *PLoS One*. 2014;9:e109553.
- Malacrida AM, Salci TP, Negri M, Svidzinski TI. Insight into the antifungals used to address human infection due to Trichosporon spp.: a scoping review. *Future Microbiol*. 2021;16:1277–88.
- Wongsuk T, Boonsilp S, Pumeesat P, Homkaew A, Sangsri T, Chongtrakool P. Genotyping, antifungal susceptibility testing, and biofilm formation of Trichosporon spp. isolated from urine samples in a University Hospital in Bangkok, Thailand. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2022;69:247–57.
- Di Bonaventura G, Pompilio A, Picciani C, Iezzi M, D’Antonio D, Piccolomini R. Biofilm formation by the emerging fungal pathogen Trichosporon asahii: development, architecture, and antifungal resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:3269–76.
- Inácio CP, Rocha AP, Barbosa Rdo N, Oliveira NT, Silva JC, de Lima-Neto RG, et al. Experimental white piedra: a robust approach to ultrastructural analysis, scanning electron microscopy and etiological discoveries. *Exp Dermatol*. 2016;25:79–81.
- Almeida HL Jr, Assis TM, Faria EC, Costa LRK, Ibaldo BM. Piedraia hortae: biofilm formation and its importance in the pathogenesis of Piedra nigra (black piedra). *An Bras Dermatol*. 2024. S0365-0596:00141-7.











## REVISÃO

# Vias do inflamassoma na dermatite atópica: perspectivas sobre os mecanismos inflamatórios e alvos terapêuticos<sup>☆,☆☆</sup>



Yasmim Álefe Leuzzi Ramos , Anna Julia Pietrobon ,  
Franciane Mouradian Emidio Teixeira , Valeria Aoki ,  
Maria Notomi Sato  e Raquel Leão Orfali \*

*Departamento de Dermatologia, Laboratório de Investigação Médica em Dermatologia e Imunodeficiências, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

### PALAVRAS-CHAVE

Citocinas;  
Dermatite atópica;  
Imunidade inata;  
Inflamassomos

**Resumo** A dermatite atópica (DA) é doença inflamatória crônica da pele caracterizada por interação complexa entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais. A combinação entre desregulação imunológica e disfunção da barreira cutânea desempenham papel crucial na patogênese da doença. O inflamassoma é importante complexo intracelular de receptores de reconhecimento de padrão (PRRs), desempenha m papel crucial na resposta inflamatória cutânea, ativando a caspase-1 e promovendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina (IL)-1 $\beta$  e IL-18. O papel dos componentes do inflamassoma na regulação da resposta inflamatória na DA destaca como a ativação desses complexos, exacerba a inflamação e contribui para o agravamento da doença e o dano tecidual. A revisão incluiu estudos observacionais e experimentais que investigaram a ativação dos inflamassomos na DA e outras doenças inflamatórias da pele. Foram discutidos os principais mecanismos de ativação do inflamassoma e seus impactos no ambiente inflamatório e na integridade da barreira cutânea. Compreender o papel do inflamassoma na DA é essencial para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas que visam tanto a modulação da resposta imune quanto a restauração da barreira cutânea, melhorando o manejo clínico mais eficaz e a qualidade de vida dos pacientes.

© 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.2025.501136>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Ramos YAL, Pietrobon AJ, Teixeira FME, Aoki V, Sato MN, Orfali RL. Inflammasome pathways in atopic dermatitis: insights into inflammatory mechanisms and therapeutic targets. An Bras Dermatol. 2025;100:501136.

<sup>☆☆</sup> Trabalho realizado na Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [raquelleao@usp.br](mailto:raquelleao@usp.br) (R.L. Orfali).

## Introdução

A dermatite atópica (DA) é doença cutânea inflamatória de caráter crônico e recidivante. As manifestações cutâneas incluem eritema, liquenificação, xerose, pápulas e descamação. A DA é caracterizada pelo prurido intenso, um dos sintomas principais, que agrava outros, como sensação de dor,<sup>1</sup> distúrbios do sono, fadiga<sup>2,3</sup> e sintomas neuropsiquiátricos (transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, depressão e ansiedade).<sup>3,4</sup> Em conjunto, todas essas manifestações contribuem para o prejuízo da qualidade de vida do paciente, causando sofrimento psicossocial e estigma.<sup>2</sup>

A etiopatogenia da DA é uma complexa interação multifatorial entre diversos elementos: fatores ambientais, suscetibilidade genética,<sup>5</sup> alterações na função da barreira cutânea, da microbiota e do sistema imunológico.<sup>6</sup> Juntos, esses fatores contribuem para o desenvolvimento, progressão e cronicidade da doença. Como complicações, os pacientes com DA são mais suscetíveis a infecções, como as causadas pelo vírus herpes simplex (HSV)<sup>7</sup> e, principalmente, por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*).<sup>8,9</sup> Os pacientes com DA são ainda suscetíveis aos impactos ambientais, indicando que fatores climáticos, temperatura, umidade, poluição do ar<sup>10</sup> e exposição aos raios ultravioleta<sup>11</sup> podem interagir diretamente com a barreira da pele e influenciar significativamente no desenvolvimento e na exacerbação dos sintomas da DA.<sup>12</sup>

A revisão aborda a relevância da interação entre as alterações das proteínas da barreira cutânea, da resposta imune inata e adaptativa e das conexões com o complexo inflamassoma e o consequente impacto sobre as características feno-endotípicas da DA.

## Alterações-chave na resposta imune na dermatite atópica

### Disfunção na barreira cutânea

Em paciente com DA, as alterações na barreira cutânea (BC) levam ao aumento da perda de água transepidermica (*transepidermal waterloss* ou TEWL), defeitos no metabolismo da pró-filagrina,<sup>13</sup> e menor expressão de filagrina e claudina 1 (proteína localizada nas *tight junctions* – TJ).<sup>14,15</sup> Além disso, ocorre diminuição dos níveis de ceramidas,<sup>13,16</sup> de sulfato de colesterol e acúmulo de esfingosilfosforilcolina, em decorrência da expressão aumentada da enzima esfingomielina deacilase.<sup>17,18</sup> Outros contribuintes incluem diminuição de peptídeos antimicrobianos (AMPs), aumento de serina protease (SP), diminuição dos inibidores de SP e TJ desordenadas.<sup>19</sup>

Além disso, na DA, os queratinócitos apresentam disfunção na resposta aos estímulos ambientais, passando por apoptose e levando a interrupções na função da BC. Também foram descritos na DA mutações na perda de função do gene da filagrina,<sup>20</sup> mutações na proteína claudina-1 e polimorfismos de nucleotídeo único no inibidor de SP SPINK5 e no SP KLK7.<sup>21,22</sup>

A fragilidade na BC é bem descrita como fator-chave na patogênese da DA, amplificando as manifestações infla-

matórias e agravando os sintomas associados à doença.<sup>23</sup> A soma desses fatores contribui para maior suscetibilidade a infecções e inflamação, em virtude do aumento da permeabilidade cutânea a alérgenos e agentes irritantes, além de favorecer a entrada de patógenos (fig. 1).

### Mecanismos da imunidade adaptativa

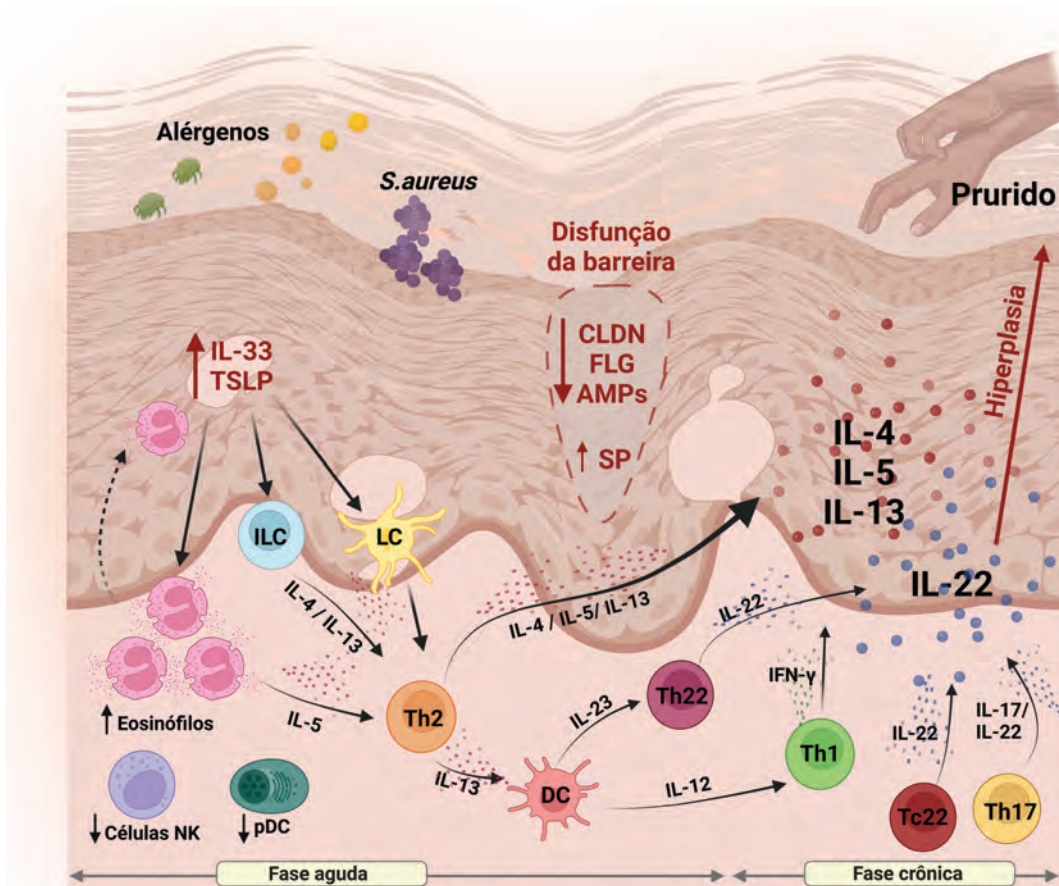
O paradigma Th1/Th2 na DA tem sido revisado, com evidências do papel significativo dos subtipos de células Th17, secretora de IL-17 e IL-22, e Th22 secretora de IL-22.<sup>24-27</sup> Assim, durante a fase aguda da DA, além das citocinas Th2, como IL-4, IL-13 e IL-31, há predominância de IL-22, bem como quantidades menores de células Th17.<sup>28</sup> Na fase crônica da doença, há amplificação dos eixos de citocinas Th2 e Th22, com aumento das células Th1, mas sem aumento adicional das células Th17.<sup>28</sup> Essas citocinas atuam na redução da diferenciação de células epidérmicas e podem contribuir para a redução de filagrina e de peptídeos antimicrobianos (AMPs).<sup>29</sup> A análise das lesões agudas, em comparação com a pele não lesionada ou com lesões crônicas, evidenciou uma regulação positiva dos genes *S100A7*, *S100A8* e *S100A9* e a ativação concomitante das citocinas Th2 e Th22.<sup>27</sup> Além disso, há aumento da IL-22 na derme e no soro de indivíduos com DA, o que sugere um impacto sistêmico na resposta imunológica (fig. 1).<sup>30</sup>

As células produtoras de IL-22 que infiltram a lesão da pele com DA podem ser linfócitos T CD4+*helper* (Th22) e T CD8+ citotóxicos (Tc22); a gravidade clínica da DA foi correlacionada ao número de células Tc22, sugerindo o papel de ambas as células T22 no desequilíbrio imunológico da DA.<sup>31</sup> Adicionalmente, células de pacientes com DA foram responsivas ao estímulo com enterotoxinas estafilocócicas, com diminuição da resposta por células Th22 e aumento da responsividade por células Tc22, sugerindo o papel dessas células no desequilíbrio imunológico característico da doença.<sup>30</sup> A estimulação com enterotoxinas também promoveu regulação positiva de genes relacionados à anergia (EGR2 e IL13) em pacientes com DA, associados a um comprometimento da resposta efetora de células T CD4+ CD38+.<sup>32</sup>

Quanto às células Th17, é conhecido seu papel na defesa contra patógenos bacterianos e podem ser cruciais na patogênese de várias doenças de pele inflamatórias crônicas.<sup>31</sup> Contudo, ainda não há consenso quanto ao papel dessas células na imunopatogênese da DA. Já foi descrito o aumento de IL-17 na pele e seus níveis séricos em pacientes com DA.<sup>15</sup> Sabe-se também que a IL-17 exerce papel de amplificador das lesões cutâneas e que o aumento das células Th17 circulantes se correlaciona com a gravidade da doença.<sup>33</sup>

As células T positivas para antígeno linfocitário cutâneo (CLA+; receptor de *homing* da pele) mediam a inflamação patogênica na DA. As células T CLA+ circulantes estão elevadas na DA, respondem a alérgenos, infiltram lesões cutâneas e atuam na iniciação e perpetuação de lesões de DA.<sup>34</sup> Além disso, toxinas bacterianas também são capazes de aumentar a expressão de CLA.<sup>35</sup>

Além do envolvimento da imunidade celular, os níveis elevados de IgE na DA estão fortemente correlacionados com a prevalência de autorreatividade de IgE e gravidade da doença. Outros achados revelam aumento de anticorpos



**Figura 1** Representação esquemática das alterações de barreira cutânea (BC) e os principais aspectos da imunidade inata e adaptativa envolvidos na patogênese da DA. Redução na expressão de proteínas cutâneas (FLG e CLDNs) resultam na ruptura da BC e perda de água transepidérmica, facilitando a entrada de agentes patogênicos externos. Os queratinócitos liberam TSLP e IL-33, amplificando a resposta inflamatória, atraindo e ativando células de Langerhans, ILCs e o recrutamento de eosinófilos. Juntas, essas células contribuem para a liberação de citocinas tipo Th2, incluindo IL-4, IL-5 e IL-13. Células dendríticas, por sua vez, liberam IL-12 e IL-23 promovendo ativação tanto do perfil Th1 quanto do perfil Th22, resultando na secreção de IFN- $\gamma$  e IL-22, respectivamente. Ocorre liberação de citocinas pró-inflamatórias IL-5, IL-13 e IL-31 pelos queratinócitos, as quais desempenham papel na modulação do prurido, contribuindo com a perpetuação do processo inflamatório. Além disso, a IL-22 estimula a proliferação dos queratinócitos, promovendo a hiperplasia epidermal. IL, interleucina; TSLP, linfopoietina estromal tímica; CLDN, claudina; FLG, filagrina; AMPs, peptídeos antimicrobianos; SP, serina protease; ILC, células linfoides inatas; LC, células de Langerhans; DC, células dendríticas; NK, natural killer; pDC, células dendríticas plasmocitoides; Th, T-helper. Figura gerada no BioRender.

IgG4 e IgE anti-SEB (enterotoxina estafilocócica B),<sup>36</sup> assim como numerosas células infiltradas na lesão de pele de indivíduos com DA são positivas para IgE ou seu receptor Fc IgE de alta afinidade (Fc $\epsilon$ RI).<sup>37</sup>

### Mecanismos da imunidade inata

Além dos mecanismos de barreira física previamente abordados, células epiteliais, principalmente os queratinócitos, são componentes cruciais da imunidade inata da pele. Essas células atuam como sentinelas para a detecção de sinais de perigo ou patógenos microbianos, desencadeando respostas imunológicas e cascata de produção de citocinas.<sup>38,39</sup>

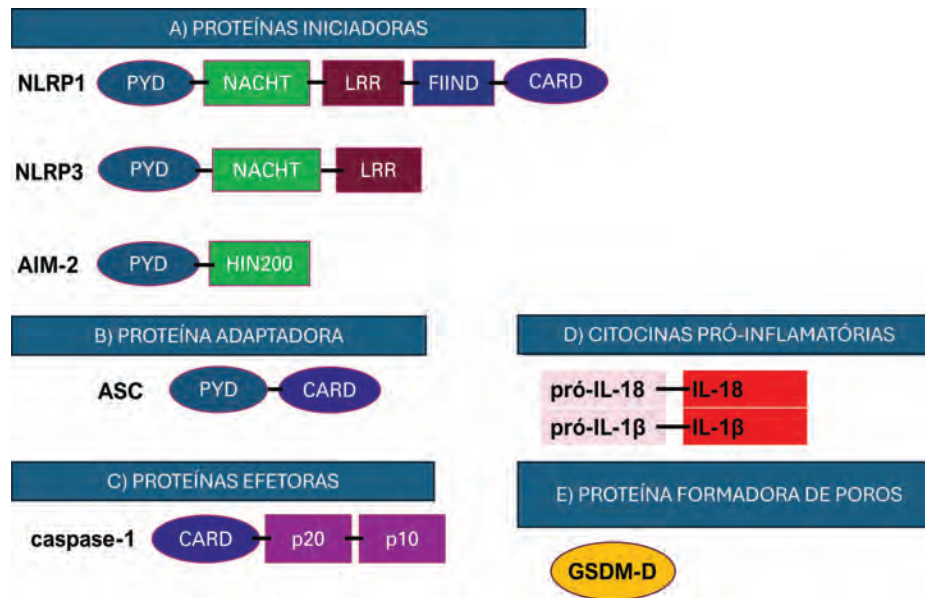
Os queratinócitos na pele com DA expressam altos níveis de linfopoietina estromal tímica (TSLP), uma citocina semelhante à IL-7, que induz a ativação e migração aos linfonodos de células dendríticas (DCs). As DCs estimuladas pela TSLP

induzem células-T naïve a produzir IL-5, IL-13 e TNF- $\alpha$  e iniciam a produção de quimiocinas pelas DCs, que atraem células Th2, um subtipo abundante em pacientes com DA (fig. 1).<sup>38,39</sup>

Células epiteliais e células imunes na barreira cutânea expressam receptores de reconhecimento de padrão (PRR) que desencadeiam respostas imunes inatas. O arsenal dos PRR inclui membros da família dos receptores do tipo *Toll* (*Toll-Like Receptors* – TLRs), receptores de lectina do tipo C (*C-type Lectin Receptors* – CLR), receptores citoplasmáticos do tipo RIG (*Retinoic acid-Inducible Gene* – RIG), PGLYRPs (*Peptidoglycan Recognition Proteins*) e receptores do tipo NOD (*NOD-Like Receptors* – NLRs).<sup>40,41</sup> Esse último será abordado com detalhes adiante.

Há relatos sobre a disfunção dos receptores TLR2, TLR9 e NOD1/2 em pacientes com DA. O TLR2, que reconhece peptídeos glicanos de bactérias gram-positivas, está entre o receptor mais extensivamente estudado em complicações





**Figura 2** Representação da estrutura dos principais componentes do inflamassoma. (A) As proteínas iniciadoras compreendem receptores citosólicos. (B) Proteína adaptadora ASC. (C) Proteína efetora caspase-1. (D) Citocinas inflamatórias. (E) Proteína formadora de poros GSDM-D. *NLRP*, *NACHT*, *LRR* and *PYD* domains-containing protein (traduzido para português: proteína 3 contendo domínios NACHT, LRR e PYD); CARD, *caspase recruitment domain* (traduzido para português: domínio de recrutamento de caspase); NACHT, *nucleotide-binding oligomerization domain* (traduzido para o português: domínio de oligomerização de ligação a nucleotídeos); LRR, *leucine-rich repeats* (traduzido para português: repetições ricas em leucina); PYD, *pyrin domain* (traduzido para português: domínio pirina); HIN200, proteínas induzidas por a; FIIND, *function-to-find domain* (traduzido para português: domínio de função para encontrar). Figura gerada no BioRender.

infecciosas observadas em pacientes com DA. Em monócitos e queratinócitos de pacientes com DA, houve comprometimento da produção de citocinas inflamatórias mediada por TLR2 (IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ ).<sup>42,43</sup>

Além disso, a liberação dos AMPs potencializa a força das TJ e reforça a barreira defensiva contra a invasão dos microrganismos. Nos indivíduos com DA observa-se diminuição na funcionalidade dos TLR, comprometendo esse mecanismo de proteção. Esse cenário contribui para maior suscetibilidade a infecções cutâneas, sobretudo por *S. aureus*.<sup>44</sup> O próprio fator de virulência de *S. aureus* também é elemento importante da inflamação em pacientes com DA, capaz de induzir TSLP e IL-33, em vez de AMPs, a partir de queratinócitos de pacientes com DA (fig. 1).<sup>45</sup>

Com relação aos subtipos de células na DA, há evidências de redução da função ou da migração para a pele de células efetoras polimorfonucleares, células natural killers (NK) e células dendríticas plasmocitoides (pDC).<sup>42</sup> Por outro lado, foi relatado aumento de eosinófilos circulantes e proteínas de grânulos de eosinófilos nos soros e na urina de pacientes.<sup>46</sup> Vale ressaltar que durante as crises de DA ocorre aumento de IL-5 e quimiotaxinas eosinofílicas circulantes, contribuindo para o extravasamento de eosinófilos para a pele (fig. 1).

Na lesão de pele com DA, foi observada presença aumentada de células NK ativadas, em contraposição à sua redução no sangue periférico.<sup>47</sup> Recentemente evidenciamos aumento de células NK CLA+ no sangue periférico de pacientes com DA grave e aumento da expressão de CD56 e granzima na derme desses indivíduos. Além disso, essas células foram responsivas ao estímulo *in vitro* com agonis-

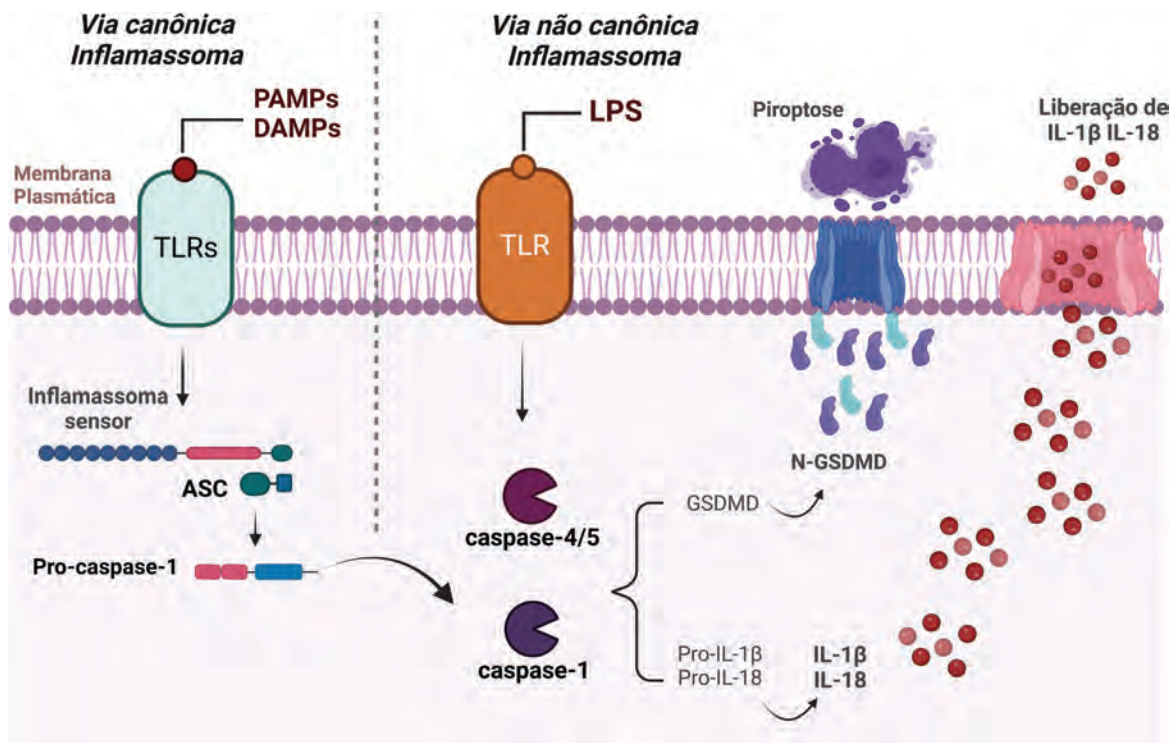
tas microbianas.<sup>48</sup> Há relatos sobre a elevação das células linfoides inatas do grupo 2 (ILC2), que produzem citocinas do tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13) na pele lesionada de pacientes com DA. Outras descobertas descrevem a ativação de ILCs por TSLP, IL-33 e IL-25, altamente expressas na DA.<sup>49</sup>

### Definindo inflamassomas e seu papel em doenças cutâneas inflamatórias

O inflamassoma é um complexo proteico intracelular que pode ser ativado em resposta a patógenos e sinais de dano tecidual. Sua função primária é a maturação e secreção de citocinas pró-inflamatórias fundamentais para a eliminação de patógenos e para cicatrização tecidual.<sup>50</sup> Por ser uma via de sinalização ligada à resposta imune inata, a cascata do inflamassoma é bem caracterizada nas células mieloides, mas algumas células da pele, como os queratinócitos, também expressam seus componentes.<sup>51</sup> Apesar de seu papel crucial para a resposta imune inata, a ativação desregulada do inflamassoma pode contribuir com o desenvolvimento de doenças inflamatórias, como artrite reumatoide, doenças autoimunes, síndromes inflamatórias e doenças cutâneas.<sup>52</sup>

A cascata de sinalização do inflamassoma tem início na ativação de proteínas iniciadoras (fig. 2). Essas proteínas são PRRs que reconhecem sinais de perigo, como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e padrões moleculares associados a danos (DAMPs).<sup>53,54</sup> Após ativação, as proteínas iniciadoras interagem com a proteína adaptadora ASC (*Apoptosis-associated Speck-like protein Containing a CARD*), que tem função essencial na montagem do complexo





**Figura 3** Representação esquemática da ativação canônica e não canônica do inflamassoma. A formação do inflamassoma via canônica ocorre quando PAMPs, DAMPs ou outros distúrbios citosólicos são detectados, resultando no recrutamento e ativação da caspase-1, seja diretamente ou por meio do recrutamento da proteína adaptadora ASC. A caspase-1 inicia o processo de maturação da pró-IL-1 $\beta$  e pró-IL-18 em suas formas ativas, além de clivar GSDMD-D. Esta, por sua vez, interage com a membrana plasmática, criando poros e resultando na liberação do conteúdo intracelular, incluindo as citocinas inflamatórias IL-1 $\beta$  e IL-18. A ativação do inflamassoma não canônico inicia-se com a detecção de LPS citosólico pelas caspase-4/caspase-5 (ou pró-caspase-11 em camundongos), desencadeando a clivagem da GSDMD-D e subsequente piroptose. Figura gerada no BioRender.

inflamassoma. A oligomerização de ASC via seu domínio PYD promove o recrutamento de pró-caspase-1, atuando como ponte entre as interações do receptor e a pró-caspase-1.<sup>55</sup> Essa associação resulta na autoativação da pró-caspase, convertendo-a na proteína efetora caspase-1, uma caspase inflamatória que realiza a clivagem dos seus substratos pró-IL-18, pró-IL-1 $\beta$  em suas formas maduras e bioativas IL-18 e IL-1 $\beta$  (fig. 2).<sup>56-58</sup>

Adicionalmente ao processamento e maturação de citocinas, a ativação de caspase-1 pela cascata do inflamassoma também pode promover a clivagem da proteína gasdermina D (GSDMD-D).<sup>59</sup> A GSDMD-D foi descrita pela primeira vez em 2015 e pode ser expressa em células imunológicas e células epiteliais. Após a clivagem, a porção N-terminal da GSDMD é liberada e se insere na membrana celular, resultando na formação de poros na membrana plasmática que levam à liberação das citocinas IL-1 $\beta$  e IL-18 e em um processo de morte celular altamente inflamatório denominado piroptose.<sup>55,57,60-62</sup>

Além da ativação canônica do inflamassoma mencionada acima, as citocinas IL-18 e IL-1 $\beta$  também podem ser produzidas através da ativação não canônica do inflamassoma, quando lipopolissacarídeo (LPS) é diretamente reconhecido pelas caspases inflamatórias -4 e -5 em humanos e caspase-11 em camundongos.<sup>63,64</sup> Os principais mecanismos de ativação da via canônica e não canônica estão apresentados a seguir na figura 3.

Dentre os receptores do inflamassoma, a família dos receptores do tipo NOD é a mais bem caracterizada.<sup>65</sup> Esses receptores têm estrutura tripartida composta por um domínio central de oligomerização e ligação de nucleotídeos (NACHT), geralmente acompanhado por repetições ricas em leucina (LRRs), um domínio C-terminal que reconhece e regula os ligantes, além de um domínio N-terminal variável, que pode ser um domínio de recrutamento de caspase (CARD) ou pirina (PYD), responsável pelas funções efetoras do complexo.<sup>65</sup> A família NLR conta com três subfamílias distintas: os NODs (NOD1-2), os NLRPs (NLRP1-14) e IPAF (*Ic* Protease-Activating Factor).<sup>65</sup>

O inflamassoma NLRP1 foi descrito pela primeira vez em 2001 por meio da identificação do domínio N-terminal PYD por Martinon et al.<sup>64</sup> Os autores demonstraram a interação de NLRP-1 com caspase-1 dependente da presença da proteína ASC formando o complexo do inflamassoma.<sup>64</sup> O NLRP1 é expresso em diversas células imunes, e principalmente na pele por queratinócitos, e parece desempenhar papel central como o principal receptor envolvido na formação do inflamassoma.<sup>66</sup> De fato, a irradiação UVB em queratinócitos primários provoca translocação da proteína ASC para o núcleo com formação dos agregados conhecido como *speck* e essa complexação é dependente de NLRP1.<sup>67</sup> O NLRP1 também reconhece o principal fator de virulência de *Bacillus anthracis* e muramyl dipeptídeo bacteriano.<sup>68</sup> Em humanos, as mutações de ganho de função do gene *NLRP1*

causam síndromes mediadas pela ativação do inflamassoma em queratinócitos caracterizados por inflamação da pele e suscetibilidade ao câncer de pele.<sup>69</sup>

O inflamassoma mais conhecido é o NLRP3, expresso por células epiteliais, macrófagos, células linfoides, condrócitos e queratinócitos cutâneos.<sup>70</sup> Esse receptor pode ser ativado por uma gama de PAMPs e DAMPs que não interagem diretamente com o receptor, mas induzem alterações citoplasmáticas que levam a sua ativação como fluxos iônicos, ATP extracelular, ácidos nucleicos, toxinas bacterianas, entre outros, e está envolvido em diversas doenças cutâneas.<sup>71-75</sup> Em queratinócitos, a radiação UVB desencadeia o NLRP3 em concentrações aumentadas de cálcio citoplasmático ( $\text{Ca}^{2+}$ ), levando à secreção de IL-1 $\beta$ .<sup>66,76</sup>

Em pacientes com vitiligo em progressão, as concentrações de NLRP3 e IL-1 $\beta$  estão aumentadas em amostras epidérmicas perilesionais, quando comparadas com controles saudáveis.<sup>77</sup> Na psoríase há maior expressão de NLRP3 e de vários componentes do inflamassoma, como caspase-1 e IL-1 $\beta$ .<sup>78,79</sup> Foi descrita estreita relação entre a patogênese da Hanseníase, do câncer colorretal, da artrite reumatoide, dos aneurismas da aorta abdominal, da doença inflamatória intestinal, da colite ulcerativa e da DA com o polimorfismo do gene *NLRP3* rs35829419.<sup>80,81</sup> Bactérias (p. ex., *S. aureus* e *E. coli*) e a exposição ambiental à radiação ultravioleta levam à ativação do inflamassoma NLRP3 em queratinócitos.<sup>71,82</sup> NLRP3 também é necessário para a morte celular piroptótica de macrófagos infectados com *S. aureus*.<sup>74</sup>

O AIM-2 é um receptor descrito pela primeira vez como gene supressor do crescimento de células tumorais em melanoma que não pertence à família NLR, mas é capaz de formar o complexo inflamassoma após se ligar diretamente ao dsDNA (DNA de fita dupla).<sup>83,84</sup> Em condições de homeostase, o DNA permanece contido no núcleo e na mitocôndria; entretanto, a exposição do DNA no citosol indica infecção ativa ou dano celular. O receptor AIM2 responde à presença citosólica de DNA do próprio hospedeiro, podendo amplificar uma inflamação estéril, como descrito em doenças autoinflamatórias ou autoimunes.<sup>85</sup> Além disso, AIM2 também reconhece DNA exógeno liberado durante infecções bacterianas, como *S. aureus*<sup>86</sup> ou virais como citomegalovírus (CMV), e ainda na detecção do HPV-16 em queratinócitos, desencadeando aumento da secreção de IL-1 $\beta$ .<sup>72,87,88</sup>

Na psoríase, o dsDNA citosólico também estimula a ativação da expressão de AIM2 e secreção de IL-1 $\beta$ . Curiosamente, o LL-37 inibe a capacidade do DNA de induzir a produção de IL-1 $\beta$  em virtude da forte associação do LL-37 com o DNA, o que impede que ele se envolva no inflamassoma AIM-2 e contribua para a fisiopatologia da doença.<sup>89</sup> Em pacientes com lúpus eritematoso, intensa expressão de AIM-2 foi observada em macrófagos, possivelmente pela diminuição da metilação do DNA nesses indivíduos, contribuindo com a patogênese da doença.<sup>90,91</sup> Além disso, em lesões de pacientes com líquen plano foi observado aumento específico da proteína AIM-2 tanto na derme quanto na epiderme, com o aumento da expressão dérmica da proteína IL-1 $\beta$ .<sup>92</sup> Com base nesses achados, o AIM-2 pode ser alvo terapêutico a ser considerado tanto em condições inflamatórias e oncológicas quanto em doenças autoimunes.<sup>93,94</sup>

## Os inflamassomas e a dermatite atópica

Considerando o perfil inflamatório da DA, a cascata do inflamassoma pode exercer papel relevante na imunopatologia da doença. De fato, a ativação de inflamassomas por alérgenos ou patógenos levam ao aumento dos níveis de IL-1 $\beta$  na pele em doenças autoinflamatórias, promovendo condições para o desenvolvimento de inflamação crônica.<sup>95</sup>

Polimorfismos e mutações nos genes *NOD1* e *NOD2* estão associados a níveis elevados de IgE em pacientes com DA e são importantes fatores indicativos da suscetibilidade à atopia.<sup>96,97</sup> De modo semelhante, polimorfismos no gene *NLR4*, que também codifica para um NLR, estão associados à DA,<sup>97</sup> mas estudos funcionais sobre o papel desse receptor na patogênese da doença ainda são escassos.

Além dos polimorfismos, a pele de pacientes com DA apresenta aumento dos componentes do inflamassoma, o que pode favorecer a inflamação. De fato, a maior expressão de AIM-2 foi verificada em queratinócitos de pacientes com DA, e está diretamente associada à inflamação aguda e crônica relacionada à ruptura da BC.<sup>98,99</sup> Esses pacientes apresentam intenso prurido e o ato mecânico de coçar traz prejuízo na BC, fazendo com que os produtos intracelulares sejam liberados e detectados pelo receptor AIM-2. Além disso, o DNA bacteriano pode ser liberado após processo de bacteriolise mediado por AMPs, e com isso, os queratinócitos são capazes de captar DNA exógenos por endocitose mediada por receptor.<sup>86</sup>

A expressão dos receptores NLRP1 e NLRP3 também está aumentada na pele lesionada de pacientes com DA e diretamente associada à gravidade da doença, evidenciando a importância dessa cascata de sinalização para patologia inflamatória dessa e de outras doenças cutâneas.<sup>70,98,100</sup> Em 2010, Grigoryev et al.<sup>100</sup> mostraram que a expressão do gene *NLRP1* é inversamente correlacionado com a gravidade da DA em explante de pele, sugerindo que a inflamação local poderia inibir a expressão de *NLRP1*, ou que a expressão reduzida dessa proteína promovesse a inflamação da pele. Além disso, maior expressão do *NLRP1* e maior atividade de caspase-1 foi verificada em pacientes DA leve e está associada à produção de IL-1 $\beta$  e IL-18.<sup>101</sup> Vários trabalhos descrevem a relevância de variações no gene *NLRP1* em doenças cutâneas como vitiligo, psoríase e Hanseníase mostrando que *NLRP1* desempenha papel particular na pele.<sup>102-104</sup>

Considerando o *NLRP3*, a expressão desse receptor está diretamente associada ao aumento de IL-33 nas lesões de pacientes com DA, mas essa associação é independente da ativação da cascata do inflamassoma.<sup>70</sup> Além disso, Cho et al.<sup>105</sup> demonstraram que IL-17 e IL-22 secretada por células Th17 podem ativar *NLRP3* e estimular a secreção de IL-1 $\beta$  e caspase-1 em queratinócitos imortalizados HaCaT, sugerindo que outras vias como o eixo TH17/Th22 tem participação na ativação do complexo inflamassoma. Ensaios *in vitro* evidenciaram que a inibição da proteína Drp1 (*Dynamitin-Related Protein-1*)  $\times$  responsável pela ativação de *NLRP3* – com o composto mdivi-1 inibiu a ativação de *NLRP3*, a produção de IL1 $\beta$  e IL-18, bem como a indução de piroptose.<sup>106</sup> Esse composto também se mostrou eficiente na melhora dos sintomas associados à DA, bem como na redução dos níveis séricos de IgE, e na produção de IL-4, IL-5 e IL-13 nas lesões cutâneas em modelo de DA murino. Adicional-

mente, a suplementação com ômega-3 diminui a ativação de *NLRP3* via NF- $\kappa$ B e diminuiu a expressão de citocinas do perfil Th2 em modelo experimental de DA em camundongos, sugerindo que esse receptor pode ser alvo de estratégias terapêuticas para a doença.<sup>107</sup>

Contrariamente a esses achados, Niebuhr et al.<sup>108</sup> demonstraram expressão reduzida de *NLRP3* e caspase-1 na pele com DA. Além disso, observou-se redução nos transcritos *NLRP3* e ASC em queratinócitos estimulados com citocinas do perfil Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13).<sup>108</sup> Essas citocinas também podem reduzir a secreção de IL-1 $\beta$  dependente de caspase-1 em monócitos de pacientes com DA estimulados com  $\alpha$ -toxina estafilocócica, sugerindo interferência do inflamassoma *NLRP3* no perfil de resposta Th2, relevante na patogênese da DA.<sup>108</sup> Os achados controversos podem ser resultado de diferenças entre estudos em animais e humanos, com grande variabilidade no número de participantes, indicando necessidade de mais análises para melhor compreensão do papel de *NLRP3* na resposta inflamatória da DA.

Recentemente, Ramos et al.<sup>98</sup> evidenciaram que há alteração de outros componentes do inflamassoma além dos receptores *NLRP3* e *NLRP1* na DA. Os autores observaram que a expressão de ASC por imuno-histoquímica está aumentada na derme de pacientes com DA, assim como a expressão de caspase-1.<sup>98</sup> Além disso, queratinócitos primários humanos apresentam expressão aumentada de ASC quando estimulados com UV.<sup>67</sup>

Ramos et al.<sup>98</sup> identificaram também que indivíduos com DA apresentam maior expressão de *GSDM-D*, o que pode favorecer a inflamação e dano tecidual local. Curiosamente, em modelo experimental murino de DA induzido por oxazolona, observou-se que a inibição/deleção do gene *GSDM-D* diminui os níveis de IL-1 $\beta$  e IL-18, confirmando a participação da piroptose na amplificação da resposta inflamatória na DA.<sup>109</sup> Adicionalmente, a deleção de *GSDM-D* promove melhora nas lesões semelhantes à DA pela diminuição do infiltrado celular e redução nos níveis de IgE e IL-4.<sup>109</sup> *GSDM-D* também está elevada em lesões de pele psoriásica, mas os níveis séricos dessa proteína são semelhantes aos do grupo controle saudável.<sup>110</sup>

Além disso, a relação entre a cascata do inflamassoma e bactérias colonizadoras da microbiota cutânea de pacientes com DA também tem sido estudada. Evidências recentes indicam que diversos inflamassomas são ativados durante uma infecção por *S. aureus*, dentre eles o *NLRP3*, via NF- $\kappa$ B, aumentando a transcrição de pró-IL-1 $\beta$ , ativação de caspase-1 e secreção de IL-1 $\beta$ , juntamente com a IL-18.<sup>111</sup> Em macrófagos, as  $\gamma$ -hemolisinas de *S. aureus* podem ativar o inflamassoma *NLRP3* e caspase-1 sem a participação do receptor P2X7 ou do adaptador Myd88/TLR. Além disso, a inoculação de *S. aureus* em queratinócitos levou ao aumento na secreção de IL-1 $\beta$  e IL-18, e o silenciamento de *NLRP1* inibiu a produção dessas citocinas, sugerindo que a colonização cutânea pode levar a ativação desse receptor interferindo diretamente na resposta inflamatória durante a doença.<sup>112</sup>

Em doenças cutâneas associadas à desregulação do inflamassoma, as citocinas efetoras IL-1 $\beta$  e IL-18 são altamente expressas, desempenhando papel significativo no início e no agravamento da inflamação.<sup>113</sup> De fato, os queratinócitos cutâneos são considerados as principais fontes dessas

citocinas na pele, e a maior expressão dos componentes do inflamassoma associada à exposição aos antígenos de *S. aureus* pode levar ao aumento de IL-18 e IL-1 $\beta$  em pacientes com DA.<sup>66,114</sup> De fato, macrófagos CD68+ produzem IL-1 $\beta$  na derme de pacientes com DA,<sup>98</sup> e aumento da expressão epidérmica dessa citocina é observado em pacientes com DA com mutações do gene da filagrina.<sup>115</sup> Curiosamente, várias observações sugerem que tanto a IL-1 $\alpha$  quanto a IL-1 $\beta$  contribuem para o desenvolvimento da inflamação da pele com DA.<sup>116</sup> Além disso, mastócitos e queratinócitos de pacientes com DA produzem IL-18 em resposta à exposição a alérgenos ou patógenos, como ácaros e *S. aureus*.<sup>117</sup> A IL-18 produzida estimula basófilos, mastócitos e células T CD4 a produzirem citocinas do perfil Th2 nas lesões agudas de DA, enquanto nas lesões crônicas, IL-18 estimula as células Th1 a produzir IFN- $\gamma$  juntamente com a IL-12.<sup>118</sup>

O perfil inflamatório desencadeado pela ativação do inflamassoma também se reflete de maneira sistêmica. Orfali et al.<sup>114</sup> evidenciaram concentrações elevadas de IL-18 no soro de pacientes com DA de acordo com a gravidade da doença, independente da presença de enterotoxinas estafilocócicas. A IL-18 também está aumentada nos sobrenadantes de cultura de células mononucleares de pacientes estimulados com enterotoxina estafilocócica tipo A (SEA).<sup>114</sup> No entanto, estudos em camundongos deficientes de IL-18 verificaram que a ausência dessa citocina leva à redução do agravamento das lesões cutâneas.<sup>119</sup> As principais alterações dos inflamassomas relacionadas com as características fenotípicas na DA estão resumidas na tabela 1.

Os achados acima ressaltam a relevância dos componentes do inflamassoma na DA como possíveis biomarcadores da doença e possíveis alvos para futuras intervenções imunomoduladoras (fig. 4).

Terapias-alvo específicas e a relevância da terapia individualizada para as principais alterações na DA

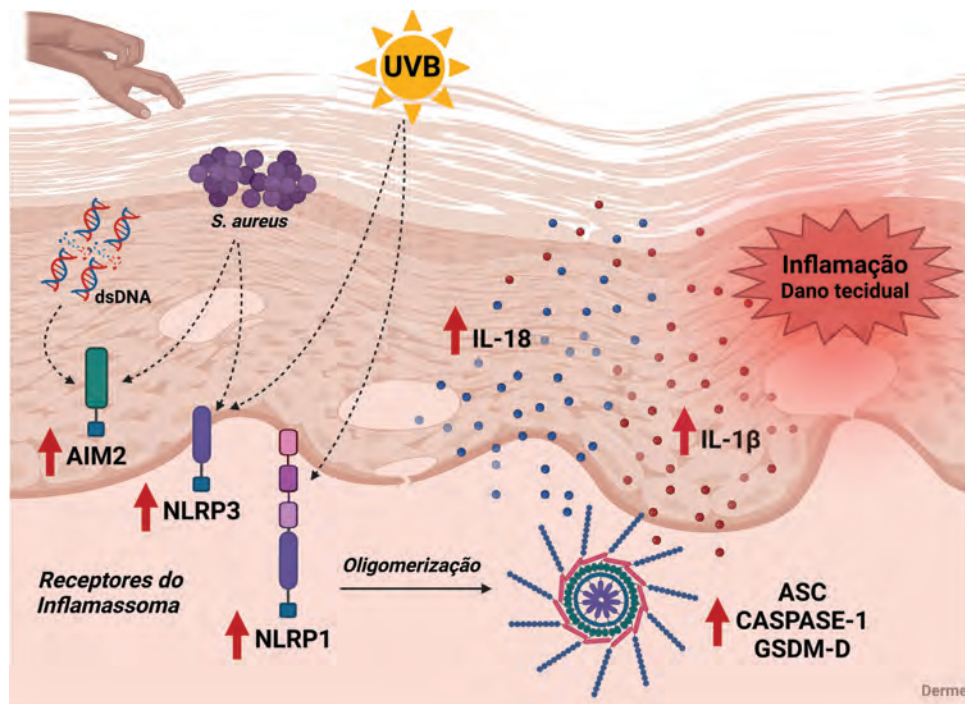
O uso de emolientes e de corticoides tópicos constitui a primeira linha de tratamento da DA.<sup>120</sup> As opções de terapias sistêmicas convencionais para DA incluem ciclosporina (CsA), metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetila e glicocorticoides sistêmicos, com comprovação de eficácia limitada e potenciais efeitos colaterais.<sup>121</sup> Com o desenvolvimento das novas terapêuticas alvo-específicas, direcionadas para os mediadores inflamatórios, novas oportunidades surgiram para a recuperação da barreira cutânea, bem como para o restauro dos sistemas imunes inato e adaptativo na DA.<sup>121</sup>

Uma das terapias-alvo é o dupilumabe (DUPI), anticorpo monoclonal humanizado, que tem como alvo o IL-4R $\alpha$ , uma subunidade partilhada pelos receptores da IL-4 e IL-13. Estudos pivotais demonstraram melhora clínica significativa e perfil de segurança favorável em indivíduos com DA moderada a grave, confirmando o papel central das citocinas Th2 nessa doença.<sup>121</sup> Foi demonstrado que o bloqueio da sinalização da IL-4/IL-13, além de suprimir a inflamação sistêmica tipo Th2, aumentou a diversidade microbiana, reduzindo a abundância de *S. aureus*, com recuperação do transcriptoma alterado de proteínas epidérmicas associadas à DA. O DUPI aumentou ainda a expressão de FLG, LEKTI (inibidor de proteases) e HBD-3 (peptídeo antimicrobiano) após 6–8 semanas de tratamento, bem como o grau de hidratação do estrato córneo, com consequente melhora da gravidade da DA após 12 semanas. Dados transcriptômicos do registro



**Tabela 1** Associação do inflamassoma com características feno-endotípicas da DA

Componente do inflamassoma	Principais achados	Referências
NOD1 e NOD2	Polimorfismos nos genes NOD1 e NOD2 associados a níveis elevados de IgE e suscetibilidade à atopia	96,97
NLRP1	Expressão de NLRP1 inversamente correlacionada à gravidade da DA	100
NLRP3	Polimorfismo no gene NLRP3 associada ao desenvolvimento da DA γ- hemolisina de <i>S. aureus</i> leva à ativação de NLRP3	80,81 112
	Redução da expressão de NLRP3 e caspase-1 em pacientes com DA relação com perfil de resposta Th2	108
NLRC4	Polimorfismos no gene NLRC4 associados a DA	97
AIM-2	Aumento da expressão de AIM-2 em queratinócitos, associada à inflamação e à ruptura da barreira cutânea	98,99
ASC Caspase-1	Aumento da expressão de ASC e caspase-1 em lesões de pacientes com DA, associada à inflamação	67,98
GSDM-D	Deleção de GSDM-D em modelo murino reduz IL-1β, IL-18 e sintomas de DA, indica participação na piroptose	109
IL-18	Níveis de IL-18 elevada no soro e células mononucleares do sangue periférico de pacientes com DA	114



**Figura 4** Associação da cascata do inflamassoma com a imunopatologia da DA. Componentes da via de sinalização dos inflamassomas estão aumentados na pele de pacientes com DA. Na pele de pacientes, os receptores do inflamassoma podem ser ativados pela exposição à radiação ultravioleta, pelo contato com antígenos de *S. aureus*, e por possíveis moléculas de DNA liberadas pelo dano celular. Esses receptores promovem a oligomerização de ASC e caspase-1, levando à maturação de IL-1β e IL-18, que também estão elevadas em pacientes com DA. Adicionalmente, a ativação do inflamassoma leva ao aumento de GSDM-D e promoção de piroptose. A liberação de citocinas pró-inflamatórias e de morte celular contribui com o dano tecidual e a inflamação local e sistêmica durante a doença. UVB: radiação ultravioleta; *S. Aureus*, *Staphylococcus Aureus*; dsDNA, DNA dupla fita. Figura gerada no BioRender.

clínico europeu (TREAT Germany) de adultos com DA moderada a grave, em estudo comparativo do uso de DUPI × CsA, evidenciaram que o tratamento com DUPI por 12 semanas levou à normalização dos genes relacionados com a BC, de forma superior à CsA,<sup>122,123</sup> e com diminuição da expressão de quimiocinas relacionadas com a resposta Th2 (p. ex., CCL13, CCL17, CCL18 e CCL22). Houve normalização da

expressão de marcadores relacionados com a função de barreira (p. ex., CLDN8, ELOVL3, FLG, K1, K10 e LOR).<sup>19,124–126</sup>

Outros antagonistas da IL-13 (lebriquizumabe e tralokinumabe) mostraram eficácia clínica em pacientes com DA, demonstrando o papel crítico da IL-13 na patogenia da DA. Visto que a IL-4 e a IL-13 reduzem a expressão das proteínas da BC, como filagrina, loricrina e involucrina, espera-se



que o tratamento com os antagonistas da IL-13 influencie de maneira positiva a recuperação da integridade da BC, porém mais estudos são necessários para corroborar esses achados.<sup>19</sup>

Os inibidores da Janus Kinase (JAK) que têm como alvo a sinalização JAK/STAT, tais como baricitinibe, upadacitinibe e abrocitinibe, mostraram resultados promissores em alguns estudos com relação à restauração da BC, demonstrando o aumento da expressão de filagrina, bem como a redução da sinalização inflamatória.<sup>19</sup> Há escassez de publicações que enfocam o papel dos inibidores de JAK e de novos imunobiológicos na recuperação da BC e de seus componentes, especialmente visando elementos da resposta inflamatória, como o ligante OX-40 (OX-40L) e o OX-40 (amlitelimab e rocatinlimab),<sup>127</sup> bem como a IL-31 (nemolizumabe).<sup>128</sup>

Sobre o potencial terapêutico na inibição dos inflamassomas, os inibidores do NLRP3 e seus respectivos mecanismos em doenças alérgicas, podemos citar MCC950, um composto à base de diarilsulfonilureia que inibe a atividade do NLRP3 e interfere no efluxo de cloreto; OLT1177, uma molécula de b-sulfonil cianeto oralmente ativa que se liga diretamente ao NLRP3 e inibe a atividade da ATPase, impedindo a interação NLRP3-ASC, NLRP3-caspase-1; CY-09, um inibidor dos canais do regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) que inibe a atividade da ATPase do NLRP3; Tranilast, um metabólito do triptofano que inibe a oligomerização do NLRP3 e melhora a ubiquitinação do NLRP3; Oridonin (diterpeno ent-kaurano), principal componente ativo da *Rabdosia rubescens* que bloqueia a interação entre NLRP3 e NEK7; RRx-001, agente anticâncer pleiotrópico que bloqueia a interação entre NLRP3 e NEK7. Produtos naturais e seus derivados também são sugeridos como potenciais estratégias terapêuticas, como o XQLD (*Xiaoqinglong Decoction*), que inibe a piroptose mediada pelo inflamassoma NLRP3; o APS (polissacarídeo de *Astragalus*), inibidor da ativação de NLRP3 e bloqueador da fosforilação de NF-κB, diminuindo a expressão de NOD2; o MFXD (*Mahuang Fuzi Xixin Decoction*), que inibe a via de sinalização NLRP3/Caspase-1/GSDMD-N; *Schisandrin B*, que inibe a ativação de NLRP3; a *Houttuynia cordata*, que diminui a expressão de NLRP3, ASC, caspase-1, GSDMD, IL-1β, e IL-18; e *Angelica Yinzi*, que inibe da ativação do NLRP3 e da sinalização MAPKs/NFκB.<sup>129,130</sup> Atualmente, há um estudo clínico para DA com GSK1070806, um anticorpo monoclonal anti-IL-18. Na fase 1b do estudo NCT04975438 (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04975438?tab=history&a=7#study-results-card>), pacientes sem tratamento sistêmico prévio com biológicos (não responsivos a terapias tópicas) e pacientes não responsivos ou intolerantes ao DUPI foram avaliados, com resultados promissores. Uma fase 2b, em andamento, avaliará o efeito clínico, a segurança e a tolerabilidade do GSK1070806 na DA (NCT05999799 – <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05999799?intr=GSK1070806&rank=2>).

## Conclusão

A DA é uma das doenças inflamatórias crônicas mais comuns da pele, e sua persistência ocorre como consequência da combinação de fatores genéticos, ambientais e imunológicos, afetando adultos e crianças. A disfunção da barreira

cutânea, somada à colonização bacteriana e à desregulação do sistema imunológico inato e adaptativo, desempenha papel central mantendo a inflamação e, portanto, a cronicidade da DA. Esta revisão destaca o papel crucial dos inflamassomas, especialmente do NLRP1/3 e AIM-2, na regulação da resposta inflamatória em doenças de pele como a DA, incluindo a liberação das citocinas pró-inflamatórias IL-18 e IL-1β, essenciais na perpetuação da inflamação cutânea. O entendimento mais profundo das vias imunológicas, como a cascata do inflamassoma, abre novas perspectivas para intervenções terapêuticas. O direcionamento de tratamentos para a modulação da resposta imune e restauração da barreira cutânea pode oferecer um manejo mais eficaz da doença e melhora da qualidade de vida dos pacientes.

## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

Yasmim Álefe Leuzzi Ramos: Revisão crítica da literatura; redação do manuscrito; elaboração das figuras; aprovação final da versão final do manuscrito.

Anna Julia Pietrobon: Revisão crítica da literatura; redação do manuscrito; elaboração das figuras; aprovação final da versão final do manuscrito.

Franciane Mouradian Emídio Teixeira: Revisão crítica da literatura; redação do manuscrito; elaboração das figuras; aprovação final da versão final do manuscrito.

Valeria Aoki: Concepção e o desenho do estudo; revisão crítica do conteúdo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Maria Notomi Sato: Concepção e o desenho do estudo; revisão crítica do conteúdo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Raquel Leão Orfali: Concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados; redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

## Conflito de interesses

Nenhum.

## Agradecimentos

Agradecemos à FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), São Paulo, Brasil, projeto 2018/23211-0.

## Referências

1. Vakharia PP, Chopra R, Sacotte R, Patel KR, Singam V, Patel N, et al. Burden of skin pain in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119:548–52, e3.

2. Silverberg JI, Garg NK, Paller AS, Fishbein AB, Zee PC. Sleep disturbances in adults with eczema are associated with impaired overall health: a US population-based study. *J Invest Dermatol.* 2015;135:56–66.
3. Yu SH, Attarian H, Zee P, Silverberg JI. Burden of sleep and fatigue in US adults with atopic dermatitis. *Dermatitis.* 2016;27:50–8.
4. Strom MA, Fishbein AB, Paller AS, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children and adults. *Br J Dermatol.* 2016;175:920–9.
5. Elias PM, Schmuth M. Abnormal skin barrier in the etio-pathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9:265–72.
6. Yamazaki Y, Nakamura Y, Núñez G. Role of the microbiota in skin immunity and atopic dermatitis. *Allergol Int.* 2017;66:539–44.
7. Gao PS, Rafaels NM, Hand T, Murray T, Boguniewicz M, Hata T, et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:507–13, 513.e1–7.
8. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. Staphylococcus aureus and atopic dermatitis: a complex and evolving relationship. *Trends Microbiol.* 2018;26:484–97.
9. Saintive S, Abad E, Ferreira CD, Stambovsky M, Cavalcante FS, Goncalves LS, et al. What is the role of Staphylococcus aureus and herpes virus infections in the pathogenesis of atopic dermatitis? *Future Microbiol.* 2017;12:1327–34.
10. Hendricks AJ, Eichenfield LF, Shi VY. The impact of airborne pollution on atopic dermatitis: a literature review. *Br J Dermatol.* 2020;183:16–23.
11. Bonamonte D, Filoni A, Vestita M, Romita P, Foti C, Angelini G. The role of the environmental risk factors in the pathogenesis and clinical outcome of atopic dermatitis. *Biomed Res Int.* 2019;2019:2450605.
12. Wang SP, Stefanovic N, Orfali RL, Aoki V, Brown SJ, Dhar S, et al. Impact of climate change on atopic dermatitis: a review by the International Eczema Council. *Allergy.* 2024;79:1455–69.
13. Peng W, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:566–74.
14. Addor FA, Takaoka R, Rivitti EA, Aoki V. Atopic dermatitis: correlation between non-damaged skin barrier function and disease activity. *Int J Dermatol.* 2012;51:672–6.
15. Batista DI, Perez L, Orfali RL, Zaniboni MC, Samorano LP, Pereira NV, et al. Profile of skin barrier proteins (filaggrin, claudins 1 and 4) and Th1/Th2/Th17 cytokines in adults with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:1091–5.
16. Schröder JM, Harder J. Antimicrobial skin peptides and proteins. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63:469–86.
17. Hoffjan S, Stemmler S. On the role of the epidermal differentiation complex in ichthyosis vulgaris, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol.* 2007;157:441–9.
18. Verdier-Sévrain S, Bonté F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. *J Cosmet Dermatol.* 2007;6:75–82.
19. Yang G, Seok JK, Kang HC, Cho YY, Lee HS, Lee JY. Skin barrier abnormalities and immune dysfunction in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020;21:2867.
20. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:280–91.
21. Nishio Y, Noguchi E, Shibasaki M, Kamioka M, Ichikawa E, Ichikawa K, et al. *Genes Immun.* 2003;4:515–7.
22. Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An Bras Dermatol.* 2016;91:472–8.
23. Smith AR, Knaysi G, Wilson JM, Wisniewski JA. The skin as a route of allergen exposure: part I. Immune components and mechanisms. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17:6.
24. Leung DY, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:51–12.
25. Ong PY, Leung DY. Atopic dermatitis. *Clin Allergy Immunol.* 2002;16:355–79.
26. Berker M, Frank LJ, Geßner AL, Grassl N, Holtermann AV, Höppner S, et al. Allergies - A T cells perspective in the era beyond the T. *Clin Immunol.* 2017;174:73–83.
27. Gittler JK, Shemer A, Suarez-Farinas 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.
28. Czarnewicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:1–11.
29. Niebuhr M, Scharonow H, Gathmann M, Mamerow D, Werfel T. Staphylococcal exotoxins are strong inducers of IL-22: a potential role in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:1176–83.e4.
30. Orfali RL, da Silva Oliveira LM, de Lima JF, de Carvalho GC, Ramos YAL, Pereira NZ, et al. Staphylococcus aureus enterotoxins modulate IL-22-secreting cells in adults with atopic dermatitis. *Sci Rep.* 2018;8:6665.
31. Nogral KE, Zaba LC, Shemer A, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Kikuchi T, et al. IL-22-producing “T22” T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1244–52, e2.
32. Orfali RL, Yoshikawa FSY, Oliveira LMDS, Pereira NZ, de Lima JF, Ramos YÁL, et al. Staphylococcal enterotoxins modulate the effector CD4. *Sci Rep.* 2019;9:13082.
33. 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.
34. Jung T, Schulz S, Zachmann K, Neumann C. Expansion and proliferation of skin-homing T cells in atopic dermatitis as assessed at the single cell level. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003;130:143–9.
35. Ferran M, Santamaria-Babi LF. Pathological mechanisms of skin homing T cells in atopic dermatitis. *World Allergy Organ J.* 2010;3:44–7.
36. Orfali RL, Sato MN, Santos VG, Titz TO, Brito CA, Duarte AJ, et al. Staphylococcal enterotoxin B induces specific IgG4 and IgE antibody serum levels in atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2015;54:898–904.
37. Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int.* 2017;66:398–403.
38. Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, et al. Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:535–41.
39. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol.* 2002;3:673–80.
40. Kumagai Y, Akira S. Identification and functions of pattern-recognition receptors. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:985–92.
41. Kuo IH, Yoshida T, De Benedetto A, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131.
42. De Benedetto A, Agnihothri R, McGirt LY, Bankova LG, Beck LA. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol.* 2009;129:14–30.

43. Hasannejad H, Takahashi R, Kimishima M, Hayakawa K, Shiohara T. Selective impairment of Toll-like receptor 2-mediated proinflammatory cytokine production by monocytes from patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:69–75.
44. Turksen K, Troy TC. Barriers built on claudins. *J Cell Sci.* 2004;117:2435–47.
45. Al Kindi A, Williams H, Matsuda K, Alkahtani AM, Saville C, Bennett H, et al. Staphylococcus aureus second immunoglobulin-binding protein drives atopic dermatitis via IL-33. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147:1354–68, e3.
46. Breuer K, Kapp A, Werfel T. Urine eosinophil protein X (EPX) is an in vitro parameter of inflammation in atopic dermatitis of the adult age. *Allergy.* 2001;56:780–4.
47. Mack MR, Brestoff JR, Berrien-Elliott MM, Trier AM, Yang TB, McCullen M, et al. Blood natural killer cell deficiency reveals an immunotherapy strategy for atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2020;12, eaay1005.
48. de Lima JF, Teixeira FME, Ramos YÁL, de Carvalho GC, Castelo Branco ACC, Pereira NV, et al. Outlining the skin-homing and circulating CLA<sup>+</sup>NK cells in patients with severe atopic dermatitis. *Sci Rep.* 2024;14:2663.
49. Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, Xue L, Gutowska-Owsiak D, Wang X, et al. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med.* 2013;210:2939–50.
50. Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:407–20.
51. Kummer JA, Broekhuizen R, Everett H, Agostini L, Kuijk L, Martinon F, et al. Inflammasome components NALP 1 and 3 show distinct but separate expression profiles in human tissues suggesting a site-specific role in the inflammatory response. *J Histochem Cytochem.* 2007;55:443–52.
52. Yao J, Sterling K, Wang Z, Zhang Y, Song W. The role of inflammasomes in human diseases and their potential as therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9:10.
53. He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends Biochem Sci.* 2016;41:1012–21.
54. Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. *Cell Death Differ.* 2007;14:10–22.
55. Fink SL, Bergsbaken T, Cookson BT. Anthrax lethal toxin and Salmonella elicit the common cell death pathway of caspase-1-dependent pyroptosis via distinct mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:4312–7.
56. Wang B, Tian Y, Yin Q. AIM2 inflammasome assembly and signaling. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1172:143–55.
57. Sollberger G, Strittmatter GE, Garstkiewicz M, Sand J, Beer HD. Caspase-1: the inflammasome and beyond. *Innate Immun.* 2014;20:115–25.
58. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood.* 2011;117:3720–32.
59. 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.
60. Devant P, Kagan JC. Molecular mechanisms of gasdermin D pore-forming activity. *Nat Immunol.* 2023;24:1064–75.
61. Dai Z, Liu WC, Chen XY, Wang X, Li JL, Zhang X. Gasdermin D-mediated pyroptosis: mechanisms, diseases, and inhibitors. *Front Immunol.* 2023;14:1178662.
62. Brennan MA, Cookson BT. Salmonella induces macrophage death by caspase-1-dependent necrosis. *Mol Microbiol.* 2000;38:31–40.
63. Kayagaki N, Wong MT, Stowe IB, Ramani SR, Gonzalez LC, Akashi-Takamura S, et al. Noncanonical inflammasome activation by intracellular LPS independent of TLR4. *Science.* 2013;341:1246–9.
64. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell.* 2002;10:417–26.
65. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell.* 2010;140:821–32.
66. Feldmeyer L, Keller M, Niklaus G, Hohl D, Werner S, Beer HD. The inflammasome mediates UVB-induced activation and secretion of interleukin-1beta by keratinocytes. *Curr Biol.* 2007;17:1140–5.
67. Smatlik N, Drexler SK, Burian M, Röcken M, Yazdi AS. ASC speck formation after inflammasome activation in primary human keratinocytes. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:7914829.
68. Frew BC, Joag VR, Mogridge J. Proteolytic processing of Nlrp1b is required for inflammasome activity. *PLoS Pathog.* 2012;8:e1002659.
69. Zhong FL, Mamaï O, Sborgi L, Boussofara L, Hopkins R, Robinson K, et al. Germline NLRP1 mutations cause skin inflammatory and cancer susceptibility syndromes via inflammasome activation. *Cell.* 2016;167:187–202, e17.
70. Zheng J, Yao L, Zhou Y, Gu X, Wang C, Bao K, et al. A novel function of NLRP3 independent of inflammasome as a key transcription factor of IL-33 in epithelial cells of atopic dermatitis. *Cell Death Dis.* 2021;12:871.
71. Rathinam VA, Vanaja SK, Fitzgerald KA. Regulation of inflammasome signaling. *Nat Immunol.* 2012;13:333–42.
72. Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell.* 2014;157:1013–22.
73. Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature.* 2011;469:221–5.
74. Muñoz-Planillo R, Kuffa P, Martínez-Colón G, Smith BL, Rajendiran TM, Núñez G. K<sup>+</sup> efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter. *Immunity.* 2013;38:1142–53.
75. Shimada K, Crother TR, Karlin J, Dagvadorj J, Chiba N, Chen S, et al. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Immunity.* 2012;36:401–14.
76. Faustin B, Reed JC. Sunburned skin activates inflammasomes. *Trends Cell Biol.* 2008;18:4–8.
77. Li S, Kang P, Zhang W, Jian Z, Zhang Q, Yi X, et al. Activated NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome in keratinocytes promotes cutaneous T-cell response in patients with vitiligo. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:632–45.
78. Su F, Xia Y, Huang M, Zhang L, Chen L. Expression of NLRP3 in psoriasis is associated with enhancement of interleukin-1β and caspase-1. *Med Sci Monit.* 2018;24:7909–13.
79. Tervaniemi MH, Katayama S, Skoog T, Siitonen HA, Vuola J, Nuutila K, et al. NOD-like receptor signaling and inflammasome-related pathways are highlighted in psoriatic epidermis. *Sci Rep.* 2016;6:22745.
80. Bivik C, Verma D, Winge MC, Lieden A, Bradley M, Rosdahl I, et al. Genetic variation in the inflammasome and atopic dermatitis susceptibility. *J Invest Dermatol.* 2013;133:2486–9.
81. Zhang Q, Fan HW, Zhang JZ, Wang YM, Xing HJ. NLRP3 rs35829419 polymorphism is associated with increased susceptibility to multiple diseases in humans. *Genet Mol Res.* 2015;14:13968–80.
82. Watanabe H, Gaide O, Pétrilli V, Martinon F, Contassot E, Roques S, et al. Activation of the IL-1beta-processing inflammasome is involved in contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol.* 2007;127:1956–63.
83. Ratsimandresy RA, Dorfleutner A, Stehlik C. An update on PYRIN domain-containing pattern recognition receptors: from immunity to pathology. *Front Immunol.* 2013;4:440.
84. DeYoung KL, Ray ME, Su YA, Anzick SL, Johnstone RW, Tra-pani JA, et al. Cloning a novel member of the human interferon-inducible gene family associated with control of tumorigenicity in a model of human melanoma. *Oncogene.* 1997;15:453–7.



85. Kumari P, Russo AJ, Shivcharan S, Rathinam VA. AIM2 in health and disease: Inflammasome and beyond. *Immunol Rev*. 2020;297:83–95.
86. Feng S, Yang Y, Liu Z, Chen W, Du C, Hu G, et al. Intracellular bacteriolysis contributes to pathogenicity of. *Virulence*. 2022;13:1684–96.
87. Reinholz M, Kawakami Y, Salzer S, Kreuter A, Dombrowski Y, Koglin S, et al. HPV16 activates the AIM2 inflammasome in keratinocytes. *Arch Dermatol Res*. 2013;305.
88. Ma Z, Ni G, Damania B. Innate sensing of DNA virus genomes. *Annu Rev Virol*. 2018;5:341–62.
89. Dombrowski Y, Peric M, Koglin S, Kammerbauer C, Göss C, Anz D, et al. Cytosolic DNA triggers inflammasome activation in keratinocytes in psoriatic lesions. *Sci Transl Med*. 2011;3:82ra38.
90. Yang CA, Huang ST, Chiang BL. Sex-dependent differential activation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes in SLE macrophages. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:324–31.
91. Javierre BM, Fernandez AF, Richter J, Al-Shahrour F, Martin-Subero JI, Rodriguez-Ubreva J, et al. Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus erythematosus. *Genome Res*. 2010;20:170–9.
92. Dominguez R, Pietrobon AJ, Carvalho GC, Pereira NZ, Pereira NV, Sotto MN, et al. Lichen planus: altered AIM2 and NLRP1 expression in skin lesions and defective activation in peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44:e89–95.
93. Chai D, Shan H, Wang G, Li H, Fang L, Song J, et al. AIM2 is a potential therapeutic target in human renal carcinoma and suppresses its invasion and metastasis via enhancing autophagy induction. *Exp Cell Res*. 2018;370:561–70.
94. Wang J, Gao J, Huang C, Jeong S, Ko R, Shen X, et al. Roles of AIM2 gene and AIM2 inflammasome in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *Front Genet*. 2022;13:929162.
95. Abramovits W, Rivas Bejarano JJ, Valdecantos WC. Role of interleukin 1 in atopic dermatitis. *Dermatol Clin*. 2013;31:437–44.
96. Weidinger S, Klopp N, Rummeler L, Wagenpfeil S, Novak N, Baurecht HJ, et al. Association of NOD1 polymorphisms with atopic eczema and related phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:177–84.
97. Macaluso F, Nothnagel M, Parwez Q, Petrasch-Parwez E, Bechara FG, Epplen JT, et al. Polymorphisms in NACHT-LRR (NLR) genes in atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2007;16:692–8.
98. Ramos YÁL, Pereira NV, Aoki V, Sotto MN, Kawakami JT, da Silva LFF, et al. Cutaneous inflammasome driving ASC /gasdermin-D activation and IL-1 $\beta$ -secreting macrophages in severe atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*. 2024;316:156.
99. de Koning HD, Bergboer JG, van den Bogaard EH, van Vlijmen-Willems IM, Rodijk-Olthuis D, Simon A, et al. Strong induction of AIM2 expression in human epidermis in acute and chronic inflammatory skin conditions. *Exp Dermatol*. 2012;21:961–4.
100. Grigoryev DN, Howell MD, Watkins TN, Chen YC, Cheadle C, Boguniewicz M, et al. Vaccinia virus-specific molecular signature in atopic dermatitis skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:153–9, e28.
101. Vaher H, Kingo K, Kolberg P, Pook M, Raam L, Laanesoo A, et al. Skin colonization with *S. aureus* can lead to increased NLRP1 inflammasome activation in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2023;143:1268–78, e8.
102. Pontillo A, Laurentino W, Crovella S, Pereira AC. NLRP1 haplotypes associated with leprosy in Brazilian patients. *Infect Genet Evol*. 2013;19:274–9.
103. Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, Riccardi SL, LaBerge G, Bennett DC, et al. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1216–25.
104. Ekman AK, Verma D, Fredrikson M, Bivik C, Enerbäck C. Genetic variations of NLRP1: susceptibility in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2014;171:1517–20.
105. Cho KA, Suh JW, Lee KH, Kang JL, Woo SY. IL-17 and IL-22 enhance skin inflammation by stimulating the secretion of IL-1 $\beta$  by keratinocytes via the ROS-NLRP3-caspase-1 pathway. *Int Immunol*. 2012;24:147–58.
106. Li L, Mu Z, Liu P, Wang Y, Yang F, Han X. Mdivi-1 alleviates atopic dermatitis through the inhibition of NLRP3 inflammasome. *Exp Dermatol*. 2021;30.
107. Jang HY, Koo JH, Lee SM, Park BH. Atopic dermatitis-like skin lesions are suppressed in fat-1 transgenic mice through the inhibition of inflammasomes. *Exp Mol Med*. 2018;50:1–9.
108. Niebuhr M, Baumert K, Heratizadeh A, Satzger I, Werfel T. Impaired NLRP3 inflammasome expression and function in atopic dermatitis due to Th2 milieu. *Allergy*. 2014;69:1058–67.
109. Lu Y, Sun Y, Peng Y, Zhao X, Wang D, Zhang T, et al. Inhibition of gasdermin D (GSDMD) as a promising therapeutic approach for atopic dermatitis. *Int Immunopharmacol*. 2023;124:110958.
110. Nowowiejska J, Baran A, Hermanowicz JM, Pryczynicz A, Sieklucka B, Pawlak D, et al. Gasdermin D (GSDMD) is upregulated in psoriatic skin-A new potential link in the pathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2023;24:13047.
111. Melehani JH, Duncan JA. Inflammasome activation can mediate tissue-specific pathogenesis or protection in *Staphylococcus aureus* infection. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2016;397:257–82.
112. Munoz-Planillo R, Franchi L, Miller LS, Nunez G. A critical role for hemolysins and bacterial lipoproteins in *Staphylococcus aureus*-induced activation of the Nlrp3 inflammasome. *J Immunol*. 2009;183:3942–8.
113. Fenini G, Contassot E, French LE. Potential of IL-1 IL-18 and inflammasome inhibition for the treatment of inflammatory skin diseases. *Front Pharmacol*. 2017;8:278.
114. Orfali RL, Sato MN, Takaoka R, Azor MH, Rivitti EA, Hanifin JM, et al. Atopic dermatitis in adults: evaluation of peripheral blood mononuclear cells proliferation response to *Staphylococcus aureus* enterotoxins A and B and analysis of interleukin-18 secretion. *Exp Dermatol*. 2009;18:628–33.
115. Kezic S, O'Regan GM, Lutter R, Jakasa I, Koster ES, Saunders S, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis and in a murine model of filaggrin deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1031–9, e1.
116. Bernard M, Carrasco C, Laoubi L, Guiraud B, Rozières A, Goujon C, et al. IL-1 $\beta$  induces thymic stromal lymphopoietin and an atopic dermatitis-like phenotype in reconstructed healthy human epidermis. *J Pathol*. 2017;242:234–45.
117. Inoue Y, Aihara M, Kirino M, Harada I, Komori-Yamaguchi J, Yamaguchi Y, et al. Interleukin-18 is elevated in the horny layer in patients with atopic dermatitis and is associated with *Staphylococcus aureus* colonization. *Br J Dermatol*. 2011;164:560–7.
118. Yoshimoto T, Tsutsui H, Tominaga K, Hoshino K, Okamura H, Akira S, et al. IL-18 although antiallergic when administered with IL-12 stimulates IL-4 histamine release by basophils. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:13962–6.
119. Chen JL, Niu XL, Gao YL, Ma L, Gao XH, Chen HD, et al. IL-18 knockout alleviates atopic dermatitis-like skin lesions induced by MC903 in a mouse model. *Int J Mol Med*. 2020;46:880–8.
120. Aoki V, Lorenzini D, Orfali RL, Zaniboni MC, Oliveira ZNP, Rivitti-Machado MC, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94:67–75.
121. Orfali RL, Lorenzini D, Bressan A, Tanaka AA, Cerqueira AMM, Hirayama ADS, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian Society of Dermatology:



- an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique. *An Bras Dermatol*. 2023;98:814–36.
122. Möbus L, Rodriguez E, Harder I, Stölzl D, Boraczynski N, Gerdes S, et al. Atopic dermatitis displays stable and dynamic skin transcriptome signatures. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147:213–23.
123. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol*. 2018;178:1083–101.
124. Möbus L, Rodriguez E, Harder I, Schwarz A, Wehkamp U, Stölzl D, et al. Elevated NK-cell transcriptional signature and dysbalance of resting and activated NK cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147:1959–65, e2.
125. Yoshida T, Beck LA, De Benedetto A. Skin barrier defects in atopic dermatitis: from old idea to new opportunity. *Allergol Int*. 2022;71:3–13.
126. Beck LA, Cork MJ, Amagai M, De Benedetto A, Kabashima K, Hamilton JD, et al. Type 2 inflammation contributes to skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *JID Innov*. 2022;2:100131.
127. Guttman-Yassky E, Pavel AB, Zhou L, Estrada YD, Zhang N, Xu H, et al. GBR 830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144:482–93, e7.
128. Orfali RL, Aoki V. Blockage of the IL-31 pathway as a potential target therapy for atopic dermatitis. *Pharmaceutics*. 2023;15:577.
129. Lu HF, Zhou YC, Hu TY, Yang DH, Wang XJ, Luo DD, et al. Unraveling the role of NLRP3 inflammasome in allergic inflammation: implications for novel therapies. *Front Immunol*. 2024;15:1435892.
130. Coll RC, Schroder K. Inflammasome components as new therapeutic targets in inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2025;25:22–41.



## REVISÃO

# Medicina de precisão e abordagens *Treat-to-Target* na dermatite atópica: melhorando o atendimento personalizado e os resultados☆☆



Dan Hartmann <sup>a,\*</sup>, Catalina Retamal <sup>a</sup> e Fernando Valenzuela <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

<sup>b</sup> Departamento de Dermatologia, Clínica Universidad de los Andes, Santiago, Chile

Recebido em 1 de outubro de 2024; aceito em 11 de dezembro de 2024

### PALAVRAS-CHAVE

Dermatite atópica;  
Epigenômica;  
Medicina de precisão;  
Multiômica;  
Proteômica

### Resumo

**Fundamentos:** Dermatite atópica (DA) é doença inflamatória crônica da pele que afeta parcela significativa da população global. Embora os tratamentos convencionais controlem e tratem os sintomas de maneira eficaz, há uma necessidade crescente de abordagens mais personalizadas e precisas para os pacientes. A medicina de precisão surgiu como estratégia terapêutica promissora que adapta o tratamento às características individuais de cada paciente. Complementando isso, a estratégia *Treat-to-Target* (T2T) define metas clínicas específicas e envolve monitoramento contínuo e ajustes de tratamento com base em respostas do paciente em tempo real e dados de biomarcadores.

**Objetivos:** Esta revisão visa explorar os últimos avanços na medicina de precisão e na estratégia T2T para DA.

**Métodos:** Revisão abrangente da literatura foi conduzida para identificar os estudos e avanços mais recentes na medicina de precisão e na estratégia T2T para DA.

**Resultados:** Estudos recentes destacam a eficácia da medicina de precisão em alcançar remissão sustentada e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A estratégia T2T demonstrou ser eficaz na prevenção de exacerbações e na adaptação de tratamentos com base em respostas do paciente em tempo real e dados de biomarcadores.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501135>

☆ Como citar este artigo: Hartmann D, Retamal C, Valenzuela F. Precision medicine and Treat-to-Target approach in atopic dermatitis: enhancing personalized care and outcomes. An Bras Dermatol. 2025;100:501135.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidad de Chile e Departamento de Dermatologia, Clínica Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

\* Autor para correspondência.

E-mail: danhartmannsch@gmail.com (D. Hartmann).

**Limitações do estudo:** Falta de consenso sobre a implementação clínica da medicina de precisão e T2T, estudos longitudinais limitados validando desfechos a longo prazo, desafios na estratificação de pacientes devido à heterogeneidade de biomarcadores e barreiras para integrar tecnologias de diagnóstico emergentes na prática de rotina.

**Conclusões:** A medicina de precisão e a estratégia T2T representam avanços significantes no manejo da DA. Essas abordagens oferecem o potencial para protocolos de tratamento mais personalizados, eficazes e adaptativos, levando a melhores resultados para os pacientes. Pesquisa e desenvolvimento contínuos nessas áreas são essenciais para compreender totalmente seu potencial e integrá-los à prática clínica de rotina.

© 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) é doença inflamatória crônica, recorrente e multifatorial da pele, caracterizada pela presença de prurido, eczema, eritema e xerose. Afeta pessoas de todas as idades, até 20% das crianças e 10% dos adultos em países desenvolvidos<sup>1</sup> e está associada a impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. É causada pela interação complexa de fatores genéticos, imunológicos e ambientais, levando à alteração do sistema imunológico que desencadeia processos inflamatórios mediados principalmente por células T. Entre os principais mecanismos fisiopatológicos estão a ruptura da barreira cutânea, aumento dos níveis séricos de IgE e síntese alterada de componentes da barreira cutânea, como a filagrina (FLG).<sup>2</sup>

História familiar de DA tem sido descrita como o fator de risco de doença mais importante,<sup>1</sup> e estima-se que a herdabilidade da DA seja de aproximadamente 80%,<sup>3</sup> destacando a importância significativa dos fatores genéticos nessa condição. Além disso, a identificação de biomarcadores específicos da doença é crucial para entender a fisiopatologia da DA, e esses biomarcadores podem incluir perfis genéticos, marcadores imunológicos e características do microbioma da pele. Várias moléculas foram identificadas em mecanismos que contribuem para danos à barreira da pele, alteração de FLG ou síntese de loricrina, alterações no metabolismo lipídico da membrana, como ceramidas, perda da integridade da junção de ancoragem e desregulação do processo de diferenciação dos queratinócitos.<sup>4</sup> Alterações no microbioma de pacientes com DA também foram identificadas, com redução de bactérias comensais e aumento da colonização de *Staphylococcus aureus* (SA) e *Streptococcus epidermidis* (SE).<sup>5,6</sup> A detecção e quantificação desses biomarcadores podem fornecer informações valiosas sobre a gravidade da doença, resposta ao tratamento e identificação de potenciais alvos terapêuticos.

Os tratamentos convencionais para DA incluem corticosteroides tópicos e emolientes, que têm sido a base do tratamento da doença; entretanto, há uma variabilidade considerável nas respostas dos pacientes a essas terapias. A DA moderada a grave tem sido tradicionalmente tratada com várias opções terapêuticas, incluindo metotrexato (MTX), fototerapia e ciclosporina A (CsA). Nos últimos anos, o cenário terapêutico evoluiu com a incorporação de novos tratamentos biológicos e direcionados, como dupilumabe e inibidores da Janus Kinase (JAK).<sup>7</sup> Essas novas terapias

têm mostrado resultados promissores na melhora dos sintomas e da qualidade de vida dos pacientes.<sup>8</sup> Entretanto, desafios importantes permanecem na prática clínica, particularmente na determinação de qual tratamento é mais apropriado para cada paciente e em qual estágio específico de sua doença.<sup>9</sup> As diretrizes de tratamento atuais fornecem recomendações gerais, mas ainda carecem de clareza e consenso suficientes em relação à personalização do tratamento com base nas características individuais do paciente. Essa incerteza destaca a necessidade de uma abordagem mais precisa e personalizada para o manejo da DA moderada a grave.

Nesse contexto, a medicina de precisão surge como nova perspectiva no tratamento da DA, permitindo abordagem mais individualizada, adaptada às características genéticas, biomoleculares e ambientais de cada paciente (tabela 1). Esta revisão tem como objetivo explorar os últimos avanços na medicina de precisão e a estratégia *Treat-to-Target* (T2T) para DA.

## Material e métodos

Durante agosto e outubro de 2024, foi conduzida revisão narrativa da literatura inserindo os termos “precision medicine”, “atopic dermatites”, “treat-to-target therapy”, “dermatology”, “omics”, “epigenomic”, e “proteomic” no PubMed e no Google Scholar. A busca foi limitada a artigos em inglês e espanhol. Todos os três autores participaram da busca e posteriormente selecionaram os artigos com base em sua relevância.

## Resultados

### Medicina de precisão

O termo “medicina de precisão” refere-se ao conceito de adaptar o tratamento e a prevenção de doenças considerando os diferentes fatores genéticos, ambientais ou de estilo de vida específicos para grupos de pessoas.<sup>10</sup> Atualmente, a medicina de precisão usa as informações genéticas e moleculares de um grupo de pacientes para desenvolver medicamentos ou tratamentos específicos e otimizados; seu objetivo principal é garantir que cada medicamento ou tratamento seja o mais adequado para tratar um indivíduo, focando também na redução de efeitos colaterais e maior eficácia.<sup>11</sup>

**Tabela 1** Estado da arte do conhecimento sobre medicina de precisão e terapia *Treat-to-Target* na dermatite atópica

Medicina de precisão	<i>Treat-to-Target</i> (T2T)
<p>É o tratamento baseado em características genéticas, moleculares e ambientais individuais.</p> <p>O objetivo é otimizar a eficácia da terapia e personalizar o tratamento de acordo com o perfil específico do paciente.</p> <p>As técnicas correspondem às ciências ômicas, focadas nos <i>insights</i> genéticos em dermatite atópica (FLG, SPINK5, RETN, IL-13, TSLP, entre outras). Ferramentas: GWAS, NGS e PRS.</p> <p>Biomarcadores focados na resposta ao tratamento (IL-22, IL-16) e prognóstico (níveis de CCL22 na pele).</p> <p>Pode ser aplicado a ferramentas preditivas (p. ex., adesivo Mind.Px™) para determinar a resposta do paciente a produtos biológicos e estratificação com base em perfis de citocinas (p. ex., dominância Th1/Th2/Th17).</p> <p>Ferramentas de diagnóstico como adesivo de biomarcador dérmico com microagulhas para RNA e perfis de expressão gênica para diagnóstico não invasivo e otimização de terapia.</p> <p>Os desafios são a tradução das descobertas baseadas em ômicas para a prática clínica e os custos mais altos e a acessibilidade das tecnologias.</p> <p>Ainda são necessários a validação de biomarcadores para terapia e prognóstico, e mais estudos sobre perfis de resposta para diferentes endótipos.</p>	<p>T2T é um conjunto de metas clínicas específicas para remissão ou redução da doença com monitoramento e ajustes regulares.</p> <p>O objetivo é atingir objetivos clínicos por meio de etapas definidas, avaliações constantes e ajustes de tratamento.</p> <p>Uso de medidas validadas (p. ex., EASI, NRS de Prurido, DLQI) para avaliar a eficácia do tratamento e ajustar a terapia.</p> <p>Estrutura para decisões sistemáticas (p. ex., aumentar a dose, adicionar terapias ou mudar o tratamento).</p> <p>Concentra-se na integração de medidas de desfecho e na colaboração do paciente para melhor adesão e tomada de decisão compartilhada.</p> <p>Ajuste de terapias com base nos critérios de resposta ao tratamento, fazendo a transição do controle da crise para a remissão.</p> <p>Os desafios são a falta de consenso universal para abordagens dermatológicas T2T e a necessidade de acordos multidisciplinares.</p> <p>A abordagem T2T ainda precisa do desenvolvimento de critérios e ferramentas padronizados para a implementação correta do T2T de maneira ampla na dermatite atópica.</p>

Os avanços em novas tecnologias nas áreas de biologia molecular e estrutural, também conhecidas como ômicas, desempenharão papel fundamental na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos dessa doença e podem desenvolver estratégias preventivas e tratamentos personalizados.<sup>1,12</sup> A medicina de precisão se concentra principalmente nas informações genéticas humanas. A genética envolve o estudo dos genes, seus efeitos e sua relação com a herança. Dentro dessas áreas estão as ciências “ômicas”, que incluem: genômica, transcriptômica, proteômica, metabolômica, glicômica, lipidômica, epigenômica, metalômica, metagenômica, entre outras<sup>11,13</sup> (tabela 2). Para o estudo dessas ômicas e medição de biomarcadores, existem diferentes técnicas de abordagens imunológicas translacionais para medir biomarcadores em condições inflamatórias da pele, como emprego de fita adesiva, adesivo de biomarcador dérmico com microagulhas, perfil molecular de curetagem epidérmica, coloração de hibridização *in situ* de RNA, sequenciamento de RNA de célula única,<sup>14</sup> bolhas de sucção<sup>15</sup> e microdiálise da pele<sup>16</sup> (tabela 3).

### Genética na dermatite atópica

A medicina de precisão reconhece a importância de fatores individuais, como genética, histórico médico e o ambiente do paciente no desenvolvimento e tratamento da DA. Abordagens personalizadas podem incluir a seleção de tratamentos específicos com base em perfis genéti-

cos, identificação e prevenção de gatilhos ambientais e monitoramento regular das respostas ao tratamento usando biomarcadores específicos. A implementação de estratégias personalizadas pode melhorar significativamente a eficácia e a tolerabilidade do tratamento, bem como reduzir o risco de efeitos colaterais indesejados.

Como mencionado, a genética desempenha papel fundamental na etiopatogenia da DA. O primeiro estudo de ligação genética, que comparou a herança de marcadores genéticos com a presença de característica clínica para identificar genes de risco para DA, identificou um importante locus de suscetibilidade no cromossomo 3q21.<sup>17</sup> Além disso, o gene *FLG*, que codifica a filagrina, é um dos genes mais conhecidos associados à suscetibilidade e gravidade da DA.<sup>18</sup> Associação semelhante foi encontrada com outra mutação na serina protease *SPINK5*.<sup>19,20</sup> Estudos conduzidos em populações asiáticas identificaram associação entre o gene *SPINK5*, que codifica um inibidor de serina protease envolvido na manutenção da barreira da pele, e a suscetibilidade à DA.<sup>21</sup>

Nos últimos anos, vários fatores de risco genéticos relacionados à DA foram identificados, incluindo *ADAM33*, *RETN*, *TGFB1*, *CD207*, *TSLP*, *IL-13*, *IL-4*, *IL-31*, *IL6R*, *STAT3*, *KIF3A* e *HLA-DBQ1*, entre outros<sup>13,22–27</sup> (tabela 4). Os fatores de risco genéticos para DA foram identificados por meio de estudos de ligação genética, abordagens de genes candidatos, estudos de associação de todo o genoma (GWAS, do inglês *genome-wide association studies*) e, mais recente-



**Tabela 2** Uso das ciências ômicas na medicina

Ômicas	Estudo	T	Deteção
Genômica	Estudo de todos os genes de uma pessoa (genoma), incluindo as interações dos genes entre si e com o ambiente.	DNA	GWAS, NGS
Transcriptômica	Estudo do transcriptoma, da quantidade e das atividades de todos os RNAs (codificantes e não codificantes), em um determinado momento e lugar.	mRNA	NGS Microarranjos, RNA-sequenciamento
Proteômica	Estudo das proteínas de um organismo, tipo de tecido ou célula (proteoma).	Proteínas	Dessorção/ionização a laser assistida por matriz seguida de espectrometria de massas por tempo de voo (MALDI-TOF MS) e cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem (LC-MS/MS). Espectrometria de massa
Metabolômica	Estudo de pequenas moléculas (metabólitos) dentro de tecidos, biofluidos ou células; e suas interações dentro de um sistema biológico (metaboloma). Ele reflete a atividade bioquímica subjacente e o estado de células ou tecidos.	Metabólitos	Espectrometria de massa
Glicêmica	Estudo dos carboidratos dentro de uma célula ou tecido.	Carboidratos	Espectrometria de massa
Lipidômica	Estudo dos lipídeos dentro de uma célula ou tecido.	Lípides	Espectrometria de massa
Epigenômica	Estudo do conjunto completo de modificações epigenéticas no material genético de uma célula (epigenoma).	DNA	ChIP-Seq/Hi-C/ChIA-PET
Metalômica	Estudo de metaloproteínas, metaloides e metais dentro de uma célula ou tecido. É um ramo da metabolômica.	Metaloproteínas, metaloides e metais	Espectroscopia de absorção atômica, Espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS)
Metagenômica	Estudo dos genomas de uma comunidade microbiana.	DNA/rRNA	NGS

mente, tecnologias de sequenciamento de próxima geração (NGS, do inglês *next-generation sequencing*), que contribuíram para melhor compreensão da base de risco genético da DA.<sup>1</sup>

GWAS é uma abordagem estatística que compara a frequência alélica de milhões de variantes genéticas entre pacientes e indivíduos saudáveis para identificar *loci* associados a características clínicas.<sup>28</sup> Esses estudos identificaram mais de 40 genes associados ao risco de DA, incluindo o gene *FLG* e *loci* de risco como *SERPINB7*, *DSC1* e *ITGB8*, entre outros.<sup>1</sup> Em estudos de associação de fenótipo amplo, a variante de perda de função de *FLG* está associada a diferentes fenótipos clínicos de DA, como asma, rinite alérgica e alergia alimentar.<sup>29</sup> A variação genética nos genes *MMP* *ADAM33* e no receptor de monócitos *CD14* também foi associada à bronquite alérgica e à asma, respectivamente.<sup>30</sup>

O sequenciamento de exoma total (WES, do inglês *whole exome sequencing*) permite a identificação de variação genética em regiões exômicas, permitindo a caracterização de fatores genéticos subjacentes à DA.<sup>1</sup> Variantes raras em *FLG* e outros genes como *GTF2H5*, *EVPL* ou *NLRP1* foram identificadas em populações africanas.<sup>31</sup> Outro estudo identificou uma mutação em *CARD11* que gera

alterações celulares potencialmente corrigíveis que levam à DA.<sup>32</sup>

Entre os novos avanços em estudos genéticos, surgiram os escores de risco poligênico (PRS, do inglês *polygenic risk scores*). Esses escores estão sendo usados para identificar pacientes em risco de desenvolver DA e que têm maior probabilidade de se beneficiar de intervenção terapêutica precoce. O PRS é medida quantitativa que estima a carga de risco genético de um indivíduo para desenvolver doença específica, calculada pela agregação do risco conferido por múltiplas variantes de pequeno efeito distribuídas por todo o genoma.<sup>1</sup>

### Aplicações da medicina de precisão

Recentemente, o desenvolvimento de ferramentas de diagnóstico não invasivas para DA e psoríase ajudou em diferentes condições e orientou terapias eficazes. Além disso, os pacientes frequentemente sentem frustração pelas abordagens de tratamento de tentativa e erro, que atrasam o controle da doença e afetam a qualidade de vida. Duas empresas, Mindera Health e Castle Biosciences, são pioneiras em tecnologias não invasivas para enfrentar esses

Tabela 3 Abordagens investigacionais para medicina de precisão em dermatite atópica

	Emprego de fita adesiva	Adesivo de biomarcador dérmico com microagulhas	Perfil molecular a partir de curetagem epidérmica	Coloração de hibridização <i>in situ</i> de RNA	Sequenciamento de RNA de célula única	Bolhas de sucção	Microdiálise da pele
Técnica	Tiras de fita adesiva são aplicadas repetidamente na pele do paciente	Agulhas de tamanho micrométrico coletam RNA ou proteína da pele	Curetagem do tecido epidérmico superficial	Detecta moléculas de mRNA específicas por hibridização de sondas complementares de 18-25 pb e usando uma molécula cromogênica ou fluorescente	Análise transcriptômica de células individuais em tecidos	As bolhas são induzidas com pressão negativa na junção dermo-epidérmica. O fluido da bolha é usado para análise proteômica e as células para análise trans-criptômica.	Uma ponta da sonda de microdiálise é inserida na junção dermo-epidérmica, a membrana é perfundida com solução fisiológica e as moléculas no dialisado são coletadas.
Camadas de pele obtidas	Epiderme superficial	Epiderme e derme superior	Varia dependendo da localização anatômica	Epiderme e derme	Epiderme e derme	Epiderme e derme superior	Não relatado
Análise de sequenciamento Biópsia necessária Limitações	Sim Não Amostras predominante-mente do estrato córneo e dificuldades de padronização	Sim Não Menos invasiva que a biópsia e a técnica pode causar irritação e desconforto	Não Não Não há dados relatados sobre a reprodutibilidade do método de coleta	Não Sim Dificuldade de analisar grandes painéis de citocinas, pois cada alvo requer uma sonda separada	Sim Sim Dificuldade de integração ao fluxo de trabalho clínico e pode ser necessário processar amostras frescas.	Sim Não Tempo necessário para a formação de bolhas (1 hora)	Não Não A coleção de moléculas varia com a temperatura corporal, fluxo sanguíneo e taxa de perfusão. É difícil padronizar esses fatores.

**Tabela 4** Genes associados à dermatite atópica

Gene	Localização	Função	Referência
Filagrina	Cromossomo 1q21.3	Parte do complexo de diferenciação epidérmica. Desenvolvimento e manutenção da barreira cutânea	(Løset M, 2019) <sup>29</sup>
SPINK5	Cromossomo 5q32	Inibidor de protease para homeostase da epiderme	(Bin L; 2016) <sup>28</sup>
ADAM33	Cromossomo 20p13	Interações célula-célula e célula-matriz, migração celular e adesão celular	(Matsuse A; 2009) <sup>24</sup>
TSLP	Cromossomo 5q22.1	Promove a resposta imune Th2	(Bin L; 2016) <sup>23</sup>
IL-4	Cromossomo 5q31	Parte da via de sinalização Th2	(Bin L; 2016) <sup>23</sup>
IL-13	Cromossomo 5q31	Parte da via de sinalização Th2	(Bin L; 2016) <sup>23</sup>
IL-31	Cromossomo 5q31	Parte da via de sinalização Th2	(Bin L; 2016) <sup>23</sup>
IL6R	Cromossomo 1q21.3	Resposta imune em múltiplos eixos	(Nakajima S; 2024) <sup>13</sup>
STAT3	Cromossomo 17q21.2	Sinalização JAK-STAT em múltiplos eixos imunes	(Nakajima S; 2024) <sup>13</sup>
HLA-DBQ1	Cromossomo 6p21.32	Apresentação de antígeno	(Nakajima S; 2024) <sup>13</sup>
CD207	Cromossomo 2p13.3	Ativação de células de Langerhans	(Nakajima S; 2024) <sup>13</sup>
KIF3A	Cromossomo 5q31	Formação de cílios móveis e primários não-móveis. Associados a asma e marcha atópica	(Stevens ML; 2020) <sup>25</sup>
RETN	Cromossomo 19p13	Promove a expressão de citocinas pró-inflamatórias	(Banihani SA; 2018) <sup>27</sup>
TGFB1	Cromossomo 19q13.2	Modula a inflamação e a remodelação dos tecidos	(Shafi T; 2024) <sup>26</sup>

desafios.<sup>33</sup> A *Mindera Health* desenvolveu o adesivo dérmico Mind.Px™, que usa microagulhas para coletar RNA de amostras de pele. O aprendizado de máquina e os biomarcadores genéticos prevêm as respostas do paciente a produtos biológicos específicos para psoríase, reduzindo tratamentos de tentativa e erro.<sup>34</sup> Estudos clínicos (por exemplo, STAMP-2, MATCH) demonstraram seus benefícios econômicos e clínicos, mostrando alta precisão preditiva em casos graves de psoríase e reduzindo os custos da terapia biológica.<sup>33</sup> Por outro lado, a Castle Biosciences usa raspagens de pele não invasivas e perfis de expressão gênica para diferenciar entre psoríase, DA e outras condições como micose fungoide.<sup>33</sup> Estudos preliminares identificaram marcadores genéticos distintos ligados às respostas ao tratamento em pacientes que usam medicamentos como dupilumabe e risanzumabe.<sup>35</sup> Os ensaios clínicos em andamento visam validar esses achados e otimizar a seleção da terapia sistêmica. Essas empresas visam revolucionar a medicina de precisão em dermatologia, melhorando o diagnóstico e adaptando o tratamento com base em perfis genéticos, mas ainda há desafios a serem resolvidos, incluindo cobertura de seguro, integração em fluxos de trabalho clínicos e aceitação do paciente. A implementação bem-sucedida dessas tecnologias pode reduzir significativamente a carga de doenças inflamatórias da pele.

A proteômica tem sido útil para encontrar biomarcadores para resposta ao tratamento e prognóstico. Estudos

observaram níveis elevados de vários marcadores de proteína inflamatória na pele lesional e no soro de pacientes, incluindo proteínas relacionadas à ativação da resposta imune e associadas às respostas Th1, Th2, Th17 e Th22.<sup>36</sup> Esses métodos também foram usados para identificar marcadores de resposta ao tratamento, medindo os níveis de quimiocinas e citocinas, como IL-22 e IL-16, antes e depois do tratamento com corticosteroides tópicos, mostrando diminuição nos níveis observados e até mesmo correlacionando a diminuição da IL-16 com a melhora clínica após o tratamento tópico.<sup>37,38</sup> Em 2023, Bakker et al. conduziram revisão de vários estudos que tentaram classificar pacientes com DA com base em seus biomarcadores imunológicos.<sup>39</sup> Entre os estudos existentes até o momento, Thijs et al. e Bakker et al, em diferentes coortes, identificaram os seguintes endótipos (tabela 5): perfil Th1/Th2/Th17 dominante, perfil Th2/Th22/PARC dominante e perfil Th2/eosinófilos dominante. Os dois primeiros grupos apresentaram altos níveis de expressão de IL-4, IL-5 e IL-13.<sup>40,41</sup>

Por isso, foi sugerido que eles poderiam ser bons candidatos para terapias direcionadas, como dupilumabe (anticorpo monoclonal anti-IL-4/IL-13), tralokinumabe (anti-IL-13) e lebriquinumabe (anti-IL-13),<sup>42,43</sup> enquanto os pacientes do grupo restante podem necessitar de medicamentos com perfil de ação mais amplo, como inibidores de JAK (upadacitinibe, abrocitinibe, baricitinibe).<sup>39,41</sup> Entretanto, mais estudos ainda são necessários para avaliar os diferentes

**Tabela 5** Endótipos de Baker da dermatite atópica<sup>41</sup>

Endótipo	Via imunológica	Biomarcadores	Características clínicas	Sugestões de tratamento
Th1/Th2/Th17 perfil dominante	Th1, Th2, Th17	IL-4, IL-5, IL-13, IL-17	Ativação imunológica mista; observada em algumas coortes; associada à inflamação e disfunção da barreira.	Dupilumabe (anti-IL-4/IL-13), tralokinumabe (anti-IL-13), e lebriquizumabe (anti-IL-13).
Th2/Th22/PARC perfil dominante	Th2, Th22	IL-4, IL-5, IL-13, PARC (CCL18)	Alta resposta alérgica, espessamento da pele (liquenificação); associado a lesões crônicas de DA.	Dupilumabe (anti-IL-4/IL-13), tralokinumabe (anti-IL-13), lebriquizumabe (anti-IL-13).
Th2/Eosinófilos perfil dominante	Th2	IL-4, IL-5, IL-13, eosinófilos	Forte sensibilização alérgica com eosinofilia significante; típica de fenótipos alérgicos graves.	Pode exigir tratamentos mais amplos, como inibidores de JAK (upadacitinibe, abrocitinibe, baricitinibe) devido ao envolvimento imunológico complexo.

perfis de resposta de cada um desses endótipos às opções terapêuticas existentes.

Assim, pode-se definir dois endótipos com base na expressão de citocinas, referidos por Dyjack et al. como endótipo de resposta inflamatória predominante do tipo 2 e endótipo de resposta inflamatória não predominante do tipo 2<sup>44</sup> (tabela 6). Por sua vez, os endótipos baseados em citocinas podem ser estratificados pela idade do paciente. Foi observado que crianças com DA de início precoce têm predominância de Th2/Th22/Th17,<sup>45,46</sup> com ausência de Th1, enquanto adultos têm predominância de Th22.<sup>47</sup> Também foi observado que adolescentes têm níveis mais altos de IL-22.<sup>48</sup>

Em relação aos biomarcadores prognósticos, os níveis de expressão de CCL22 na pele foram identificados como marcador que prevê melhora clínica durante o uso de várias terapias direcionadas, como crisaborol tópico, CsA e fezaquinumabe (anticorpo monoclonal anti-IL-22).<sup>49</sup>

### Tratamento direcionado ou *Treat-to-Target* (T2T)

No tratamento de pacientes com DA, a tomada de decisão para selecionar o tratamento e orientar a avaliação em pacientes individuais pode ser complexa e frequentemente subjetiva.<sup>50</sup> A introdução de medicamentos altamente eficazes levou ao desenvolvimento de algoritmos de tratamento baseados em alvos específicos de resposta ao tratamento, usando algoritmos para orientar decisões para continuar, descontinuar ou modificar o tratamento.<sup>51</sup> A estratégia T2T é definida como tratamento direcionado (para remissão ou redução da atividade da doença) e a aplicação de controles rigorosos (visitas programadas com respectivos ajustes de tratamento) para atingir a meta proposta.<sup>52</sup> Outra definição de T2T poderia ser a estratégia terapêutica de definir o tratamento com objetivo específico através de etapas definidas com avaliações constantes para determinar se os objetivos propostos foram alcançados.<sup>53</sup>

Essa abordagem fornece a estrutura para dar suporte às opções de tratamento feitas utilizando informações

clínicas compartilhadas e tomada de decisão com os pacientes, incluindo discussão de questões relevantes de risco/benefício de tratamentos existentes ou alternativos.<sup>50</sup> Embora o T2T esteja bem definido em outras patologias inflamatórias/imunológicas, ainda não há consensos claramente estabelecidos para doenças dermatológicas. Entretanto, o T2T é altamente relevante na DA, o que representa desafio terapêutico devido à sua apresentação clínica heterogênea e impacto significativo dos sintomas na qualidade de vida, especialmente prurido.<sup>54</sup>

Um consenso internacional recente sobre o T2T na DA determinou que os pacientes devem ser avaliados com medidas validadas, como o *Eczema Area and Severity Index* (EASI), a *Maximum Pruritus Numeric Rating Scale*, o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) e a *Patient-Oriented Eczema Measure* em três e seis meses, usando a estratégia T2T. O Comitê combinou experiência clínica com recomendações e diretrizes disponíveis, incluindo aquelas do *Harmonizing Outcome Measures for Eczema* (HOME), para desenvolver critérios práticos de T2T. Foi alcançado acordo unânime para avaliar pacientes com pelo menos uma de duas medidas de desfecho avaliadas por médicos (EASI e *Physician's Global Assessment*) e pelo menos uma de três medidas de desfecho relatadas pelo paciente (*Pruritus Numeric Rating Scale*, DLQI e *Patient-Oriented Eczema Measure*). Com três consultas médicas por ano para atingir a transição terapêutica ideal do controle de crise para a indução e manutenção da remissão. O tratamento será considerado eficaz se pelo menos uma meta de desfecho avaliada por médico e pelo menos uma meta de desfecho relatada pelo paciente forem atendidas. Se os critérios alvo não forem atendidos, modificações devem ser feitas para otimizar o tratamento atual (p. ex., aumentando a dose ou a frequência da terapia sistêmica), adicionando tratamento adjuvante (p. ex., fototerapia ou outra terapia sistêmica) ou alterando o tratamento atual.<sup>51</sup>

Embora a abordagem T2T possa se tornar ferramenta útil para simplificar as metas terapêuticas e o manejo da DA, sua base está apenas começando a ser construída. A abor-



**Tabela 6** Endótipos Th2 predominante e não Th2 predominante de dermatite atópica<sup>44</sup>

Endótipo Tipo Th2 predominante	Endótipo tipo não-Th2 predominante
<p>Esse endótipo é impulsionado principalmente por citocinas mediadas por Th2: IL-4, IL-13 e IL-31.</p> <p>Está associado à inflamação aguda, prurido e disfunção da barreira em virtude da supressão de peptídeos e proteínas antimicrobianos como a filagrina.</p> <p>Tratamentos como dupilumabe (anti-IL-4/IL-13) e outros produtos biológicos que têm como alvo as citocinas do tipo 2 são eficazes no tratamento desse subtipo.</p> <p>Esta forma é prevalente na maioria dos pacientes com DA, incluindo crianças e aqueles com doença de início precoce.</p>	<p>Este subtipo envolve as vias Th1, Th17 e Th22 juntamente com as respostas do Tipo 2, especialmente em populações específicas de pacientes ou fases crônicas.</p> <p>Citocinas como IL-17, IL-22 e IFN-<math>\gamma</math> são mais pronunciadas neste grupo.</p> <p>É frequentemente observado em pacientes mais velhos ou naqueles com apresentações de DA mais complexas.</p> <p>Imunomoduladores mais amplos, incluindo inibidores de JAK, podem ser necessários para o tratamento devido à sobreposição de vias.</p>

dagem multidisciplinar, incluindo a ampla gama de partes interessadas, incluindo pacientes, é necessária para definir melhor os componentes essenciais necessários para usar T2T na DA.<sup>55</sup>

## Discussão

A medicina de precisão representa uma nova era no tratamento da DA, marcando a transição da abordagem “um medicamento serve para todos”, na qual os tratamentos são estratificados e definidos com base na gravidade da doença, para a visão mais personalizada. Essa abordagem considera que é improvável que todos os pacientes tenham a mesma resposta aos tratamentos, então as decisões terapêuticas são baseadas no endótipo específico de cada paciente, adaptando-se às características biológicas e necessidades do paciente.

Além disso, a medicina de precisão parece ser o caminho a seguir para orientar o processo diagnóstico e terapêutico com a estratégia T2T. Ao contrário dos fenótipos clínicos, que podem não ser úteis para prever o curso da doença,<sup>56</sup> considerar a individualidade biológica, genética e molecular de cada paciente torna possível prever a resposta a cada tratamento e, assim, atingir o objetivo desejado. Isso é especialmente relevante nos tempos atuais, com a introdução de novos tratamentos sistêmicos, incluindo medicamentos biológicos e inibidores de JAK para o tratamento da DA. A estratificação dos pacientes com base em seus biomarcadores imunológicos predominantes permitirá utilizar as terapias existentes de maneira mais eficiente e direcionada em pacientes com endótipo específico, em que eles obterão melhores resultados.<sup>39,57</sup> Isso não apenas maximiza os resultados terapêuticos em pacientes que requerem essas terapias, que frequentemente têm casos moderados a graves que não responderam a outros tratamentos anteriormente,<sup>50</sup> mas também permite melhor uso desses recursos.

É importante considerar que a medicina de precisão surge como resposta à necessidade de abordagem mais personalizada para o tratamento da DA. Entretanto, para integrar seu uso na prática clínica diária, ainda é necessário desenvolver vários estudos. Esses estudos devem ter como objetivo

validar os achados existentes e avaliar a resposta clínica e os níveis de marcadores de resposta (IL-22 e IL-16) e marcadores prognósticos (CCL22) propostos dentro de diferentes grupos de pacientes usando as terapias existentes. Desse modo, algoritmos terapêuticos podem ser desenvolvidos com base nessa abordagem, e os achados científicos se traduzirão em benefícios tangíveis para os pacientes.<sup>39,57</sup>

## Conclusão

A medicina de precisão representa uma nova era no tratamento da DA, oferecendo abordagens mais personalizadas adaptadas às necessidades individuais de cada paciente. A identificação de biomarcadores específicos, o desenvolvimento de terapias direcionadas e a aplicação de abordagens personalizadas são aspectos-chave na implementação bem-sucedida da medicina de precisão na DA. O T2T corresponde a uma ferramenta que deve ser acordada por grupos de especialistas locais, com objetivos que são modificados ao longo do tempo e que permitem tomar decisões com o paciente. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para validar essas abordagens e traduzir descobertas científicas em benefícios clínicos tangíveis para os pacientes.

## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

Dan Hartmann: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito

Catalina Retama: Altbir: Revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Fernando Valenzuela: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

## Conflito de interesses

Nenhum.

## Referências

- Carrascosa-Carrillo JM, Aterido A, Li T, Guillén Y, Martínez S, Marsal S, et al. Toward precision medicine in atopic dermatitis using molecular-based approaches. *Actas Dermosifiliogr*. 2024;115:66–75.
- David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic dermatitis: pathophysiology. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:21–37.
- Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, Hjelmborg Jv, Skadhauge LR, Steffensen I, et al. Importance of genetic factors in the etiology of atopic dermatitis: a twin study. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28:535–9.
- Radi G, Campanti A, Diotallevi F, Martina E, Marani A, Offidani A. A systematic review of atopic dermatitis: the intriguing journey starting from physiopathology to treatment, from laboratory bench to bedside. *Biomedicines*. 2022;10:2700.
- Williams MR, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15:65.
- Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB, Harrison OJ, Ng WI, Conlan S, et al. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9:eaal4651.
- Cherrez-Ojeda I, Robles-Velasco K, Thomsen SF, et al. Challenges in the use of the treat-to-target strategy in atopic dermatitis in Latin America: a case series review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13:661–72.
- Müller S, Maintz L, Bieber T. Treatment of atopic dermatitis: recently approved drugs and advanced clinical development programs. *Allergy*. 2024;79:1501–15.
- Salvati L, Cosmi L, Annunziato F. From emollients to biologicals: targeting atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2021;22:10381.
- Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*. 2015;372:793–5.
- Hurtado C. Precision medicine: concepts applications and projections. *Rev Med Clin Condes*. 2022;33:7–16.
- Toche P, Salinas J, Hernández P, Díaz C. Precision medicine in allergic diseases. *Rev Med Clin Condes*. 2022;33:51–7.
- Nakajima S, Nakamizo S, Nomura T, Ishida Y, Sawada Y, Kabashima K. Integrating multi-omics approaches in deciphering atopic dermatitis pathogenesis and future therapeutic directions. *Allergy*. 2024;79:2366–79.
- Mortlock RD, Ma EC, Cohen JM, Damsky W. Assessment of treatment-relevant immune biomarkers in psoriasis and atopic dermatitis: toward personalized medicine in dermatology. *J Invest Dermatol*. 2023;143:1412–22.
- MacDonald EA, Katz EL, Pearson TF, Harris JE. Performing suction blister skin biopsies. *Curr Protoc*. 2024;4:e1073.
- Rea H, Kirby B. A review of cutaneous microdialysis of inflammatory dermatoses. *Acta Derm Venereol*. 2019;99:945–52.
- Lee YA, Wahn U, Kehrt R, Tarani L, Businco L, Gustafsson D, et al. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat Genet*. 2000;26:470–3.
- Brown SJ, Elias MS, Bradley M. Genetics in atopic dermatitis: historical perspective and future prospects. *Acta Derm Venereol*. 2020; 100:adv00163.
- McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:280–91.
- Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Skin barrier and immune dysregulation in atopic dermatitis: an evolving story with important clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:371–9, quiz 380–381.
- Yoon NY, Wang HY, Jun M, Jung M, Kim DH, Lee NR, et al. Simultaneous detection of barrier- and immune-related gene variations in patients with atopic dermatitis by reverse blot hybridization assay. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43:430–6.
- Martin MJ, Estravís M, García-Sánchez A, Dávila I, Isidoro-García M, Sanz C. Genetics and epigenetics of atopic dermatitis: an updated systematic review. *Genes (Basel)*. 2020;11:442.
- Bin L, Leung DYM. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:52.
- Matsusue A, Kiyohara C, Tanaka K, Sasaki S, Miyake Y. ADAM33 genetic polymorphisms and risk of atopic dermatitis among Japanese children. *Clin Biochem*. 2009;42:477–83.
- Stevens ML, Zhang Z, Johansson E, Ray S, Jagpal A, Ruff BP, et al. Disease-associated KIF3A variants alter gene methylation and expression impacting skin barrier and atopic dermatitis risk. *Nat Commun*. 2020;11:4092.
- Shafi T, Rasool Wani R, Hussain S, Bhat IA, Makhdoom R, Bashir SA, et al. Investigating dysregulation of TGF- $\beta$ 1/SMAD3 signaling in atopic dermatitis: a molecular and immunohistochemical analysis. *Clin Exp Immunol*. 2024;216:192–9.
- Banihani SA, Abu-Alla KF, Khabour OF, Alzoubi KH. Association between resistin gene polymorphisms and atopic dermatitis. *Biomolecules*. 2018;8:17.
- Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med*. 2010;363:166–76.
- Løset M, Brown SJ, Saunes M, Hveem K. Genetics of atopic dermatitis: from DNA sequence to clinical relevance. *Dermatology*. 2019;235:355–64.
- Karaca S, Civelek E, Karaca M, Sahiner UM, Ozgul RK, Kocabas CN, et al. Allergy-specific phenome-wide association study for immunogenes in Turkish children. *Sci Rep*. 2016;6:33152.
- Taylan F, Nilsson D, Asad S, Lieden A, Wahlgren CF, Winge MC, et al. Whole-exome sequencing of Ethiopian patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:507–9, e19.
- Ma CA, Stinson JR, Zhang Y, Abbott JK, Weinreich MA, Hauk PJ, et al. Germline hypomorphic CARD11 mutations in severe atopic disease. *Nat Genet*. 2017;49:1192–201.
- Haran K, Kranyak A, Johnson CE, Smith P, Farberg AS, Bhutani T, et al. Commercial diagnostics and emerging precision medicine technologies in psoriasis and atopic dermatitis. *Psoriasis (Auckl)*. 2024;14:87–92.
- Bagel J, Wang Y, Paul Montgomery III, Abaya C, Andrade E, Boyce C. al. A machine learning-based test for predicting response to psoriasis biologics. *J of Skin*. 2021;5:621–38.
- Farberg A, Goldberg M, Quick A, Zolochovska O, Wilkinson J, Silverberg J, et al. Gene expression differences identified in skin samples of early-stage mycosis fungoides, atopic dermatitis, and psoriasis. *J Skin*. 2023;7:s267.
- Pavel AB, Zhou L, Diaz A, Ungar B, Dan J, He H, et al. The proteomic skin profile of moderate-to-severe atopic dermatitis patients shows an inflammatory signature. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:690–9.
- Thijs JL, Nierkens S, Herath A, Bruijnzeel-Koomen CA, Knol EF, Giovannone B, et al. A panel of biomarkers for disease severity in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:698–701.
- Wu KG, Li TH, Chen CJ, Cheng HI, Wang TY. Correlations of serum Interleukin-16, total IgE, eosinophil cationic protein and total eosinophil counts with disease activity in children with atopic dermatitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24:15–23.
- Bakker D, de Bruin-Weller M, Drylewicz J, van Wijk F, Thijs J. Biomarkers in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151:1163–8.
- Thijs JL, Strickland I, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Nierkens S, Giovannone B, Csomor E, et al. Moving toward endotypes in atopic dermatitis: identification of patient clusters based on serum biomarker analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:730–7.

41. Bakker DS, Nierkens S, Knol EF, Giovannone B, Delemarre EM, van der Schaft J, et al. Confirmation of multiple endotypes in atopic dermatitis based on serum biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147:189–98.
42. Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Kell C, Ranade K, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:135–41.
43. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014;371:130–9.
44. Dyjack N, Goleva E, Rios C, Kim BE, Bin L, Taylor P, et al. Minimally invasive skin tape strip RNA sequencing identifies novel characteristics of the type 2-high atopic dermatitis disease endotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1298–309.
45. Esaki H, Brunner PM, Renert-Yuval Y, Czarnowicki T, Huynh T, Tran G, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:1639–51.
46. Brunner PM, Israel A, Zhang N, Leonard A, Wen HC, Huynh T, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by TH2/TH17/TH22-centered inflammation and lipid alterations. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:2094–106.
47. Czarnowicki T, Esaki H, Gonzalez J, Malajian D, Shemer A, Noda S, et al. Early pediatric atopic dermatitis shows only a cutaneous lymphocyte antigen (CLA)(+) TH2/TH1 cell imbalance, whereas adults acquire CLA(+) TH22/TC22 cell subsets. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:941–51, e3.
48. Czarnowicki T, He H, Canter T, Han J, Lefferdink R, Erickson T, et al. Evolution of pathologic T-cell subsets in patients with atopic dermatitis from infancy to adulthood. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:215–28.
49. Glickman JW, Han J, Garcet S, Krueger JG, Pavel AB, Guttman-Yassky E. Improving evaluation of drugs in atopic dermatitis by combining clinical and molecular measures. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:3622–5, e19.
50. De Bruin-Weller M, Biedermann T, Bissonnette R, Deleuran M, Foley P, Girolomoni G, et al. Treat-to-target in atopic dermatitis: an international consensus on a set of core decision points for systemic therapies. *Acta Derm Venereol*. 2021;101:adv00402.
51. De Bruin-Weller M, Deleuran M, Biedermann T, Bissonnette R, Foley P, Girolomoni G, et al. The treat-to-target project in atopic dermatitis: one year on. *Acta Derm Venereol*. 2023;103:adv5382.
52. National Guideline Centre (UK)[Internet]. Treat-to-target: rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management: evidence review C. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); c2018 [Acesso em 24 nov. 2024]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK577119/>.
53. Parra Sánchez AR, Voskuyl AE, van Vollenhoven RF. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: advancing towards its implementation. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18:146–57.
54. Yeung J, Gooderham MJ, Hong HCH, Lynde C, Prajapati VH, Lansang P, et al. Treat-to-target in the management of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: a Canadian perspective. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89:372–5.
55. Renert-Yuval Y, Del Duca E, Arents B, Bissonnette R, Drucker AM, Flohr C, et al. Treat-to-target in dermatology: a scoping review and International Eczema Council survey on the approach in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38:42–51.
56. Bieber T, D’Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:S58–64.
57. Kim J, Ahn K. Atopic dermatitis endotypes: knowledge for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2022;22:153–9.



## ARTIGO ESPECIAL

## Consenso latino-americano sobre redução gradual da terapia biológica na psoríase<sup>☆,☆☆</sup>



Angela María Londoño García <sup>ID a,\*</sup>, Juan Raúl Castro-Ayarza <sup>ID b</sup>,  
Manuel Darío Franco Franco <sup>ID c</sup>, Cesar Fernando González Ardila <sup>ID d</sup>,  
Gabriel Magariños <sup>ID e</sup>, Enrique Salvador Rivas Zaldívar <sup>ID f</sup>,  
Susan Martínez <sup>ID g</sup>, Linda Ibatá <sup>ID g</sup>, Julieth Carolina Castillo <sup>ID g</sup>,  
Paola Jimena Cárdenas Rojas <sup>ID c</sup>, Evelyn Giuliana Castro Vargas <sup>ID h</sup>,  
Claudia Romina Contreras <sup>ID i</sup>, Claudia de la Cruz Fernández <sup>ID j</sup>,  
Andrés Chavarriaga Restrepo <sup>ID k</sup>, Cristina Mariela Echeverría <sup>ID l</sup>,  
André Vicente Esteves de Carvalho <sup>ID m</sup>, Benjamín Hidalgo Matlock <sup>ID n</sup>,  
Enrique Fabian Loaiza Sánchez <sup>ID o</sup>, Matías Rafael Maskin <sup>ID p</sup>,  
Ricardo Romiti <sup>ID q</sup> e Fernando Valenzuela <sup>ID r</sup>

<sup>a</sup> Programa de Pós-Graduação em Dermatologia, Faculdade de Medicina, CES University, Medellín, Colômbia

<sup>b</sup> Programa de Pós-Graduação em Dermatologia, Faculdade de Medicina, National University of Colombia, Bogotá, Colômbia

<sup>c</sup> Serviço de Dermatologia, Medicarte IPS, Bogotá, Colômbia

<sup>d</sup> Consultório Particular, Bogotá, Colômbia

<sup>e</sup> Serviço de Dermatologia, Prática Clínica e Pesquisa, Dermatological Medical Center, Psoriahue, Buenos Aires, Argentina

<sup>f</sup> Departamento de Pesquisa, Dermatological Medical Center DERMOS, Ciudad de Guatemala, Guatemala

<sup>g</sup> Departamento de Epidemiologia, EpiThink Health Consulting, Bogotá, Colômbia

<sup>h</sup> Serviço de Dermatologia, National Hospital Alberto Saboga, Callao, Peru

<sup>i</sup> Faculdade de Ciências Médicas, Hospital de Clínicas, National University of Asunción, Asunción, Paraguai

<sup>j</sup> Serviço de Dermatologia, Clínica Dermacross, Santiago, Chile

<sup>k</sup> Serviço de Dermatologia, CES Clinic, Medellín, Colômbia

<sup>l</sup> Serviço de Dermatologia, Institute of Psychophysical Rehabilitation, Buenos Aires, Argentina

<sup>m</sup> Ambulatório de Psoríase, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>n</sup> Faculdade de Medicina, University of Costa Rica, San Jose, Costa Rica

<sup>o</sup> Institute of Rheumatology, Hematology, and Dermatology (IRHED), Guayaquil, Equador

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501134>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: García AML, Castro-Ayarza JR, Franco MD, Ardila CFG, Magariños G, Zaldívar ESR, et al. Latin American consensus on tapering of biological therapy in psoriasis. An Bras Dermatol. 2025;100:501134.

<sup>☆☆</sup> Trabalho realizado no Latin American Psoriasis Society (SOLAPSO), Bogotá, Colômbia.

\* Autor para correspondência.

E-mail: alondonog@ces.edu.co (A.M. García).



<sup>p</sup> Serviço de Dermatologia, CEMIC, Buenos Aires Skin, Buenos Aires, Argentina

<sup>q</sup> Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>r</sup> 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 17 de outubro de 2024

## PALAVRAS-CHAVE

América Latina;  
Consenso;  
Psoríase;  
Redução da  
medicação;  
Técnica Delphi;  
Terapia biológica

## Resumo

**Fundamentos:** A terapia biológica é tratamento eficaz para psoríase. Entretanto, seu uso a longo prazo traz o risco de efeitos adversos graves e altos custos para o sistema de saúde, o que é particularmente relevante em países latino-americanos com recursos limitados. Portanto, há interesse científico em explorar a viabilidade da redução gradual da terapia quando a psoríase em baixa atividade ou em remissão clínica.

**Objetivo:** Fornecer recomendações com base em consenso de especialistas para orientar a redução gradual personalizada e eficiente de agentes biológicos em pacientes adultos com psoríase cutânea.

**Métodos:** Após revisão sistemática exaustiva da literatura, o consenso foi desenvolvido usando a metodologia Delphi modificada por um grupo de dermatologistas clínicos latino-americanos, e metodologia independente. Os tópicos abordados incluíram metas de tratamento, objetivos e estratégias de redução gradual, regimes, monitoramento e falha de redução gradual e considerações de implementação de terapias biológicas em pacientes com psoríase.

**Resultados:** O painel de especialistas chegou ao consenso sobre cinco princípios gerais e 13 recomendações para redução gradual da terapia biológica na psoríase. Essas recomendações fornecem suporte científico para dermatologistas e profissionais de saúde em relação aos critérios de redução gradual, estratégias e regimes, monitoramento, manejo de falhas e considerações para implementação.

**Conclusão:** A redução gradual de biológicos parece ser eficaz e segura em pacientes com psoríase com baixa atividade estável ou remissão clínica. Este consenso latino-americano foi desenvolvido em reconhecimento à necessidade do uso racional e ideal de biológicos, ao mesmo tempo em que individualiza os casos para aplicar as melhores práticas clínicas.

© 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

Psoríase é doença inflamatória crônica da pele com forte predisposição genética e características patogênicas autoimunes.<sup>1</sup> Estima-se que afete entre 2% e 3% da população mundial, com maior incidência nos países nórdicos e menor incidência nos países equatoriais.<sup>1</sup> Na América Latina e no Caribe, a incidência da psoríase foi estimada em 120 por 100.000 pacientes-ano entre aqueles que compareceram à consulta dermatológica,<sup>2</sup> representando alta carga para o sistema de saúde. A terapia a longo prazo é frequentemente necessária para seu manejo. A escolha do tratamento é determinada pela gravidade da doença, comorbidades e acesso a cuidados médicos.<sup>1</sup>

Quando os tratamentos de primeira linha, como metotrexato ou ciclosporina, não controlam a doença ou são contraindicados,<sup>3</sup> a terapia biológica provou ser eficaz na redução de lesões cutâneas, envolvimento articular, carga inflamatória e comorbidades emergentes.<sup>4</sup> Apesar de sua eficácia, o uso prolongado de agentes biológicos está associado a eventos adversos graves e ao alto custo de tratamento.

Consequentemente, é de interesse científico analisar se a redução gradual da dose pode diminuir as desvantagens do uso prolongado dessa terapia, uma vez que o estado estável de baixa atividade da doença ou remissão clínica seja alcançado.<sup>4</sup>

As evidências permanecem inconsistentes em relação à redução gradual da dose de agentes biológicos uma vez que o objetivo terapêutico é alcançado. A redução gradual da dose demonstrou oferecer benefícios potenciais ao reduzir os efeitos colaterais, a carga de injeções repetidas e o custo da terapia biológica.<sup>4</sup> Entretanto, faltam diretrizes clínicas para redução gradual da dose de agentes biológicos em pacientes com psoríase, especialmente em países de baixa renda, onde o custo anual desse tipo de terapia pode ser o dobro do dos países europeus.<sup>5,6</sup>

O objetivo desta iniciativa latino-americana é fornecer recomendações baseadas em consenso de especialistas para orientar o manejo personalizado e eficiente da redução da dose de agentes biológicos em pacientes adultos com psoríase cutânea, bem como fornecer critérios de elegibilidade, estratégias de redução e resultados a serem avaliados ao

decidir realizar essa estratégia, garantindo a eficácia e a segurança do tratamento.

Este documento é destinado a dermatologistas, especialmente aqueles que usam terapia biológica em sua prática clínica, e outros profissionais de saúde e administrativos interessados no assunto no contexto do uso racional dos recursos de saúde. As recomendações devem ser analisadas e implementadas no contexto de cuidados individualizados, adaptados às circunstâncias clínicas individuais e às realidades dos países latino-americanos.

## Metodologia

### Participantes

O grupo de consenso foi composto por dermatologistas clínicos que discutiram, definiram e votaram nas recomendações finais. Eles foram selecionados de diferentes países da América Latina (Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica, Equador, Guatemala, México, Paraguai, Peru) com base em sua experiência específica com psoríase e disposição para participar de atividades relacionadas. Uma equipe de metodologia independente orientou todo o processo. Todos os participantes preencheram a declaração de interesse, que foi analisada para identificar potenciais conflitos. As informações sobre os participantes e suas declarações de interesse são descritas no Apêndice Suplementar 1.

### Escopo e busca de evidências

A população-alvo são pessoas com 18 anos ou mais diagnosticadas com psoríase cutânea, excluindo artropatia, que estão sendo tratadas com agentes biológicos e para as quais a redução gradual foi decidida. Para este documento, redução gradual refere-se à redução na dose ou frequência da quantidade de medicamento biológico administrado ao paciente uma vez que as metas terapêuticas tenham sido alcançadas. Os tópicos abordados incluem metas de tratamento, estratégias de redução gradual, regimes, monitoramento, falha de redução gradual e considerações de implementação.

Revisão sistemática exhaustiva da literatura foi realizada para informar as recomendações para redução gradual da terapia biológica em pacientes com psoríase. As buscas foram conduzidas em bancos de dados eletrônicos, incluindo Medline (PubMed), Embase e Ovid, bem como bancos de dados de agências compiladoras e desenvolvedores de diretrizes de prática clínica. As estratégias de busca foram adaptadas para cada banco de dados usando os seguintes termos: "psoriasis" AND "tapering" OR "dose-adjustment" OR "optimization" AND "biologic". As buscas iniciais foram conduzidas em maio de 2022 e atualizadas em abril de 2023.

Os critérios de inclusão abrangeram ensaios clínicos, estudos observacionais e revisões sistemáticas da literatura que avaliaram a redução ou suspensão da terapia biológica. Fontes secundárias, como diretrizes de prática clínica, documentos de recomendação baseados em evidências e estudos econômicos, também foram consideradas com base nas necessidades de informação. Documentos produzidos nos últimos sete anos disponíveis como publicações completas, resumos (desde que contivessem informações relevantes), no prelo ou literatura cinzenta foram incluídos. Não houve

restrições de idioma. Além disso, as buscas foram conduzidas nos sites de sociedades científicas internacionais relevantes.

Para a seleção das referências identificadas, dois revisores avaliaram os documentos de maneira independente com base nos critérios de elegibilidade. A triagem inicial foi realizada por meio da revisão de títulos e resumos, seguida por uma revisão do texto completo. Desacordos sobre inclusões foram resolvidos por discussão. Para a avaliação da qualidade dos estudos selecionados, a ferramenta de risco de viés Cochrane<sup>7</sup> foi usada para ensaios clínicos randomizados (ECRs),<sup>7</sup> a escala Newcastle-Ottawa<sup>8</sup> para estudos observacionais e a lista de verificação do Joanna Briggs Institute<sup>9</sup> para estudos transversais analíticos. Especificações detalhadas dos processos de busca, seleção e avaliação de qualidade são fornecidas no Material Suplementar 1.

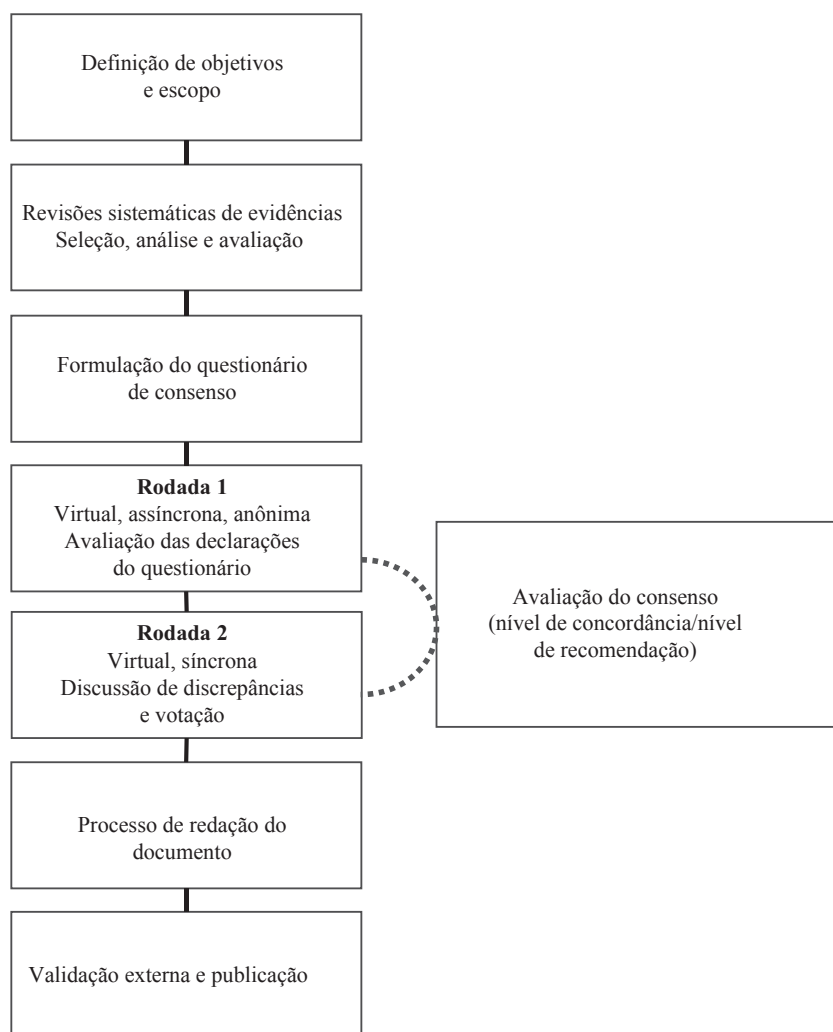
### Processo Delphi

Consenso formal foi alcançado usando a metodologia Delphi modificada. Com base nas evidências selecionadas, uma lista de declarações foi preparada de acordo com matriz temática. O painel de especialistas revisou o questionário para determinar a necessidade de ajustes, exclusões ou adições. A versão final do questionário incluiu 64 itens organizados em blocos temáticos: critérios para redução gradual (metas e objetivos), estratégias e regimes, seguimento, definição de falha ou recidiva durante a redução gradual, re-tratamento e outras considerações.

Na primeira rodada, todos os membros do painel preencheram o questionário Delphi de maneira assíncrona e anônima *online*. O grau de concordância com as declarações foi registrado usando escala Likert de 5 pontos.<sup>10</sup> Os julgamentos dos especialistas foram tabulados e apresentados em uma segunda rodada, mantendo a confidencialidade das opiniões de cada membro. Itens sem consenso claro e aspectos controversos foram abordados por meio de deliberações exaustivas e votos síncronos anônimos para chegar ao consenso final. Especificações detalhadas do processo Delphi e resultados são fornecidos no Material Suplementar 2 e ilustrados na figura 1.

### Apresentação e interpretação das declarações de consenso

Na seção a seguir, as declarações são organizadas por assunto. Quando uma declaração indica que uma ação "deve ser realizada", isso significa que há evidências sólidas de qualidade moderada ou alta apoiando a eficácia e os benefícios da ação recomendada. Além disso, há consenso entre os participantes do painel de que essa ação deva ser realizada em quase todos os casos. Por outro lado, quando é mencionado que uma ação "poderia ser realizada" ou "poderia ser considerada", isso implica que a intervenção é apoiada por evidências limitadas ou de baixa qualidade ou carece de aplicabilidade em cenários latino-americanos. O acordo geral entre o painel é que tais ações podem ser implementadas em circunstâncias selecionadas, considerando as características particulares do paciente e o contexto do tratamento.



**Figura 1** Metodologia de desenvolvimento de consenso.

## Resultados e discussão

O processo de consenso resultou em 13 recomendações para redução gradual da terapia biológica em pacientes com psoríase. O uso de estratégias para reduzir a dose ou estender o intervalo de administração de agentes biológicos em pacientes com psoríase deve ser planejado de acordo com os princípios gerais descritos na tabela 1.

As características dos estudos selecionados são descritas em detalhes no Apêndice Suplementar 3. Essas evidências incluem oito ensaios clínicos (10 publicações) que avaliaram a eficácia da redução da dose ou prolongamento do intervalo de agentes biológicos.<sup>11–20</sup> Esses estudos incluíram entre 111 e 2.546 pacientes que foram tratados por  $\geq 12$  ou 24 semanas com agentes como adalimumabe, etanercepte, ustekinumabe, brodalumabe, secuquimumabe e guselcumabe. Sete ensaios clínicos (oito publicações)<sup>13,16,19–24</sup> avaliaram a descontinuação completa de terapias biológicas como etanercepte, adalimumabe, tildraquizumabe e risanquizumabe ( $n=3.298$  pacientes), com duração do tratamento variando de quatro meses a quase cinco anos antes da descontinuação. Além disso, 22 estudos observacionais

investigaram a redução gradual de biológicos em pacientes com psoríase.<sup>11,25–45</sup> Esses estudos incluíram tamanhos de amostra variando de 2 a 223 pacientes com tratamentos como adalimumabe, etanercepte, ustekinumabe, infliximabe, guselcumabe, ixequizumabe e secuquimumabe, com durações de tratamento biológico de pelo menos seis meses. Informações de seis fontes secundárias também foram incluídas: documentos de consenso,<sup>46–48</sup> diretrizes de prática clínica,<sup>49,50</sup> e documentos de recomendação.<sup>51</sup>

As evidências para cada tópico são descritas abaixo.

### Critérios para redução gradual

A tabela 2 descreve as declarações de consenso sobre os critérios para redução gradual da terapia com biológicos na psoríase.

Estudos publicados mostraram ampla heterogeneidade em escalas e pontos de corte para definir as metas do tratamento e o momento apropriado para reduzir gradualmente a terapia com biológicos. Avanços recentes no desenvolvimento de biológicos motivaram o estabelecimento de alvos terapêuticos mais rigorosos. As evidências consistentemente

**Tabela 1** Princípios gerais para redução gradual da terapia biológica na psoríase

Princípios gerais
A decisão de reduzir gradualmente os agentes biológicos na psoríase deve pesar os benefícios e riscos por meio de uma avaliação individualizada de cada paciente.
Cada avaliação do paciente deve ser baseada na gravidade da doença, presença de comorbidades, qualidade de vida e valores e preferências do paciente.
As declarações geradas a partir deste consenso servem como recomendações práticas sugeridas sem constituir diretriz de tratamento restritiva para pacientes com psoríase.
Particularmente no contexto latino-americano, é importante considerar as realidades do cenário clínico específico e a disponibilidade de recursos ao implementar as recomendações.

**Tabela 2** Declarações de consenso sobre critérios para redução gradual da terapia biológica na psoríase

Declarações	Nível de concordância
A redução gradual da terapia biológica pode ser considerada em pacientes com psoríase que atingem e mantêm a meta terapêutica de PASI100, PASI/BSA/PGA 0 sustentado, por pelo menos um ano.	100%
A redução gradual da terapia biológica pode ser considerada em pacientes com psoríase que atingem e mantêm PASI absoluto < 3 por pelo menos um ano, de acordo com as características clínicas individuais e em consulta com o paciente.	67% <sup>a</sup>
A redução gradual da terapia biológica pode ser considerada em pacientes com psoríase envolvendo áreas específicas com melhora completa ou quase completa (PGA 0–1) por pelo menos um ano.	87%
A redução gradual da terapia biológica pode ser considerada em pacientes com psoríase leve, boa saúde geral, escore PASI inicial baixo, boa resposta ao tratamento biológico e curto tempo para remissão clínica.	88%
Ao considerar a redução gradual da terapia biológica, a qualidade de vida relacionada à saúde deve ser levada em consideração, pois ela pode se deteriorar significativamente durante a interrupção do tratamento.	94%

PASI, Psoriasis Area Severity Index; PGA, avaliação global do médico; ASC, área de superfície corporal.

<sup>a</sup> A concordância unânime não foi possível.

sugerem estratégias para redução gradual em pacientes com psoríase com resposta completa ou quase completa, medida por PGA 0–1, PASI90 ou PASI  $\leq 2$ .<sup>11,14,15,17,18,52–56</sup>

O início da redução gradual com metas terapêuticas menos exigentes do que a depuração completa tem sido controverso; entretanto, há evidências de resultados aceitáveis nesses cenários. Nos Estados Unidos, a redução gradual do adalimumabe em pacientes com escore PASI  $\geq 50$  resultou na manutenção da resposta em 24 semanas.<sup>17,55</sup> Estudos observacionais na Espanha e na Europa<sup>34,35,37</sup> mostraram respostas clínicas sustentadas na maioria dos pacientes em 6 e 12 meses após a redução gradual da terapia com biológicos, principalmente para adalimumabe e etanercepte, quando eles alcançaram respostas de  $\geq$  PASI50,  $\geq$  PASI75 ou PASI < 3 mantidas ao longo do tempo.

As evidências da região incluem um estudo de coorte na Colômbia (n=467) que avaliou a redução gradual de vários biológicos em pacientes com psoríase que alcançaram resposta sustentada, incluindo PASI absoluto < 3, e relatou que 88% dos pacientes mantiveram resposta clínica após oito meses de seguimento.<sup>43</sup> O painel de consenso discutiu extensivamente a adequação de PASI absoluto < 3 como critério para considerar estratégias de redução gradual. No entanto, o acordo unânime não foi possível em virtude da variabilidade dos casos, particularmente na psoríase de localizações especiais. O uso de limiares diferentes da

depuração completa em pacientes com psoríase é decisão que deve ser considerada individualmente, de acordo com as manifestações clínicas e em consulta com o paciente.

Em uma pesquisa com dermatologistas em todo o mundo (n = 57), quase metade dos médicos usou PASI  $\leq 1$  ou  $\leq 2$ , ASC  $\leq 1$  ou  $\leq 2$  ou PGA  $\leq 1$  como critérios para iniciar a redução gradual da terapia com biológicos, enquanto 25% indicaram que considerariam a redução da dose apenas em pacientes sem psoríase (PASI/PGA0). Em geral, 64,9% dos pacientes foram submetidos à redução gradual após pelo menos um ano de tratamento.<sup>51</sup> Esse achado é consistente com estudos que mostram que a redução gradual da terapia com biológicos geralmente ocorre após a manutenção de metas de tratamento individualizadas por pelo menos 12 meses.

Embora o DLQI raramente seja usado para definir o início da redução gradual da terapia com biológicos,<sup>11</sup> fatores associados à melhora da qualidade de vida, como redução dos sintomas relacionados à psoríase e satisfação com o tratamento, são frequentemente considerados. O uso do DLQI é importante como resultado relatado pelo paciente (PROM, do inglês *Patient-Reported Outcome Measures*) na avaliação abrangente da psoríase, mas requer orientação para uso ideal e fácil compreensão pelos pacientes. De acordo com o painel, essas limitações impedem que o DLQI seja estabelecido como critério necessário para determinar a redução gradual de biológicos em pacientes com psoríase. Entre-



**Tabela 3** Declarações de consenso sobre estratégias e regimes de redução gradual para terapia biológica na psoríase

Declarações	Nível de concordância
Em pacientes com psoríase que alcançaram e mantiveram resposta terapêutica, a redução gradual da terapia biológica visa manter a meta estabelecida, utilizando a menor dose eficaz possível.	92%
As estratégias de redução gradual incluem aumentar gradualmente os intervalos entre as administrações e reduzir a dose dos medicamentos que permitem isso.	92%
O regime de dosagem biológica deve permitir modificação flexível da dose (aumentando o intervalo ou reduzindo a dose).	82%
O regime de redução deve ser baseado nas indicações de cada medicamento biológico, seus intervalos de dosagem e opções de ajuste de dose (ver tabela 4).	100%

tanto, a importância da perspectiva do paciente na redução gradual foi documentada na prática clínica dermatológica em todo o mundo.<sup>51</sup> Portanto, os médicos são instados a incluir avaliação abrangente dos pacientes e suas circunstâncias como parte da tomada de decisão compartilhada e informada.

Com base nos resultados de vários estudos clínicos anteriores, a descontinuação da terapia com biológicos deve ser considerada se a condição do paciente puder ser mantida em quase remissão por 40 a 52 semanas.<sup>50</sup> Nenhuma evidência de longo prazo além de um ano foi apresentada para qualquer produto biológico usando essa estratégia.<sup>47,50</sup>

Os estudos que incluíram a descontinuação de biológicos como estratégia avaliaram a obtenção de metas usando escores PASI  $\geq 50$  ou  $\geq 75$ , escores PGA  $\leq 2$  ou escores sPGA 0–1, mostrando ampla variabilidade.<sup>13,16,19–24</sup> Entretanto, os resultados desses estudos apoiam a continuação da terapia com biológicos para manter a eficácia ao longo do tempo, dadas as altas taxas de recidiva e a deterioração da qualidade de vida relacionada à saúde associada à descontinuação da terapia.<sup>50</sup>

### Estratégias e regimes de redução gradual

A tabela 3 descreve as declarações de consenso sobre estratégias e regimes de redução gradual para terapia com biológicos na psoríase.

As evidências apoiam a possibilidade de redução gradual da terapia biológica em pacientes com psoríase que alcançam e mantêm resposta terapêutica. As estratégias para redução gradual incluem estender os intervalos entre as doses, reduzir a dose mantendo o tratamento contínuo e usar a menor dose eficaz para terapia de manutenção.<sup>47</sup> Para algumas moléculas, estudos demonstraram a segurança de reduzir a dose inicial em até 50%, mantendo a eficácia.<sup>3</sup> Estender os intervalos de dosagem é a estratégia mais comumente usada em estudos observacionais, com 60% a 100% dos pacientes mantendo respostas clínicas de  $\geq$  PASI75,  $\geq$  PASI90 ou mesmo PASI100 em vários períodos de seguimento, normalmente até um ano.<sup>0,1125–70,30,31,33,36,40–42,45</sup>

Os diferentes regimes de redução gradual para cada biológico são mostrados na tabela 4.

Em geral, os intervalos de administração são prolongados dentro de um cronograma fixo, com a possibilidade de ajustes adicionais para aumentar o tempo entre as doses se a estabilidade da doença for mantida após seis meses

de terapia. Essas estratégias podem ser adaptadas a diferentes grupos de pacientes. Por exemplo, um estudo que avaliou o impacto de intervalos de tratamento prolongados e intervenção precoce ( $\leq 2$  anos do início dos sintomas) com guselcumabe demonstrou a possibilidade de redução gradual em superrespondedores (PASI0 nas semanas 20 e 28), mantendo medidas favoráveis de PASI e DLQI ao longo do tempo.<sup>52</sup>

Terapia intermitente foi considerada em pacientes com boa resposta e naqueles com histórico de exacerbações curtas (com duração inferior a seis meses por ano).<sup>47</sup> Evidências de estudos clínicos randomizados com períodos de retirada e re-tratamento descreveram para guselcumabe mediana de tempo para perda de resposta PASI90 de 15,2 semanas (23 semanas após a última dose de guselcumabe)<sup>57</sup> e, para ixekizumabe, mediana de tempo para perda de resposta (PASI  $\leq 50$ ) de 20,4 semanas (143 dias).<sup>58</sup>

Uma revisão sistemática da literatura<sup>59</sup> revelou evidências da eficácia e segurança da terapia intermitente com inibidores do fator de necrose tumoral (adalimumabe,<sup>16</sup> certolizumabe pegol,<sup>60</sup> etanercepte,<sup>23,37,56,61,62</sup> infliximabe),<sup>24,63</sup> anti-IL 12/23 (ustekinumabe),<sup>64,65</sup> anti-IL 23 (guselcumabe)<sup>57</sup> e anti-IL 17 (brodalumabe,<sup>54,58,66</sup> ixekizumabe<sup>58</sup> e secuquinumabe<sup>12</sup>). Estudos demonstraram que 60% ou mais dos pacientes em terapia intermitente alcançam o controle da doença (como definido em cada estudo) após o re-tratamento, com os perfis de segurança dos biológicos durante o re-tratamento sendo os esperados. A exceção a esses achados gerais foi o infliximabe, que teve a menor taxa de obtenção do resultado de eficácia (25% e 38% nos dois grupos de dosagem avaliados) e maior incidência de reações adversas. O painel de consenso considera que a redução gradual do infliximabe pode impor riscos imunológicos aos pacientes; portanto, é preferível mudar para um agente biológico diferente.

Outra estratégia abordada nesses estudos é a interrupção completa do tratamento. Ensaios clínicos com adalimumabe, etanercepte e risankizumabe relataram tempos mais curtos de manutenção da resposta clínica, com subsequente piora dos escores PASI e da qualidade de vida relacionada à saúde.<sup>13,16,19–24</sup>

Por fim, a decisão sobre a estratégia de redução gradual e o regime de agentes biológicos no tratamento da psoríase deve ser baseada em avaliação individualizada da situação clínica, considerando a duração do tratamento, obtenção das metas propostas, as características especí-

**Tabela 4** Regimes de redução gradual para tratamento biológico da psoríase

Biológico	Dose padrão	Regime inicial de redução gradual	Regime de redução gradual estendido <sup>a</sup>
Adalimumabe	40 mg a cada duas semanas	40 mg a cada quatro semanas	Posteriormente, a cada seis semanas
Etanercepte	50 mg a cada semana	50 mg a cada 14 dias	Intervalo de até 21 dias
Infliximabe	3 ou 5 mg/kg a cada oito semanas	Não diminua gradualmente em virtude de riscos associados; prefira mudar	
Ustequinumabe <sup>b</sup>	45 mg ( $\leq$ 100 kg) a cada 12 semanas	45 mg a cada 16 semanas	Intervalo de até 24 semanas
	90 mg ( $>$ 100 kg) a cada 12 semanas	90 mg a cada 16 semanas	Intervalo de até 24 semanas
Secuquinumabe <sup>c</sup>	300 mg a cada quatro semanas	45 mg a cada 12 semanas 300 mg a cada seis semanas 150 mg a cada quatro semanas	45 mg a cada 16 semanas Intervalo de até oito semanas Intervalo de até seis semanas
Guselcumabe	100 mg a cada oito semanas	100 mg a cada 12 semanas	Intervalo de até 16 semanas
Risanquizumabe	150 mg a cada 12 semanas	150 mg a cada 16 semanas	Intervalo de até 24 semanas
Certolizumabe pegol	200 mg a cada duas semanas	200 mg a cada quatro semanas	200 mg a cada seis semanas
Ixequizumabe	80 mg a cada quatro semanas	80 mg a cada seis semanas	80 mg a cada oito semanas

<sup>a</sup> Se a remissão persistir após seis meses de terapia com dose reduzida.

<sup>b</sup> A eficácia foi mais bem mantida ao longo do tempo no grupo de dose padrão do que no grupo de redução gradual.

<sup>c</sup> O regime a cada seis semanas pode resultar em respostas PASI90 menos pronunciadas em alguns grupos de pacientes (mulheres, pacientes com idade entre 65 e 75 anos e aqueles com tratamento prévio para psoríase).

ficas do agente biológico, a satisfação do paciente com o tratamento e os recursos disponíveis para cumprir as recomendações.

### Monitoramento e falha durante o redução gradual

A tabela 5 descreve as declarações de consenso sobre monitoramento e manejo de falhas durante a redução gradual da terapia com biológicos na psoríase.

Os tempos de seguimento em ensaios que reduziram a dose ou estenderam o intervalo entre as doses do agente biológico variaram amplamente. Em ensaios clínicos, os pacientes são geralmente avaliados a cada quatro a 12 semanas,<sup>14,15,17,18,52–56,67</sup> incluindo aqueles que interromperam o biológico.<sup>13,16,19–24</sup> Em estudos observacionais, estratégias de redução gradual foram monitoradas, geralmente a cada 12 a 16 semanas ou em intervalos cada vez maiores, dependendo do tempo de interrupção do biológico.<sup>11,25–43</sup> O *Spanish Psoriasis Group* da *Spanish Academy of Dermatology and Venereology* (AEDV) recomenda o monitoramento a cada oito a 12 semanas durante a fase de manutenção para a maioria dos agentes biológicos; a fase de manutenção foi definida como o período de tratamento iniciado após a fase de indução, independentemente de sua duração, com base nas necessidades do paciente e pode durar de várias semanas a anos, ou mesmo a vida toda, dependendo das necessidades do paciente.<sup>47</sup>

O painel de especialistas deste consenso considera que o seguimento a cada três meses é indicado para o contexto latino-americano, considerando as circunstâncias clínicas e os diferentes cenários de convênios e sistemas de saúde na região.

Que seja de conhecimento dos autores, não há consenso sobre a definição de falha de redução gradual de

biológicos. Em geral, a diminuição no escore PASI ( $<$  50 ou  $<$  75 ou a diminuição  $\geq$  50% da melhora alcançada antes da descontinuação), escore PGA  $\geq$  3 ou perda do *status* de resposta, ou escore DLQI  $>$  5 indicaram falha na redução gradual em pacientes com psoríase em ensaios clínicos.<sup>14,15,17,18,52–56,67</sup> Em estudos observacionais, a falha na redução gradual foi definida como perda de resposta, definida e medida individualmente pelo PASI ou DLQI, entre 3 e 24 meses após o início da estratégia.<sup>11,25–43</sup> Em ensaios em que o tratamento com biológicos foi completamente interrompido, a falha foi definida como diminuição no escore PASI  $>$  50% da melhora inicial ou escore PGA  $\geq$  3.<sup>13,16,19–24</sup> O consenso espanhol sobre a avaliação e tratamento da psoríase moderada a grave definiu a recidiva após a descontinuação de medicamento eficaz como a perda de  $\geq$  50% da melhora alcançada ou escore PGA  $>$  2 se PGA 0–1 foi alcançada em qualquer momento.<sup>47</sup>

Na opinião deste painel de especialistas, a heterogeneidade nas definições de falha de redução biológica em pacientes com psoríase é consequência da variabilidade na definição dos objetivos da estratégia. Neste contexto, qualquer evidência de regressão na obtenção dos objetivos de tratamento definidos para redução gradual indica falha. Da mesma maneira, circunstâncias clínicas específicas, como alterações na morfologia da psoríase (p. ex., psoríase eritrodérmica ou pustulosa generalizada), reativação ou aparecimento de lesões em áreas específicas e eventos negativos relatados pelo paciente, como o aparecimento de sintomas articulares ou aumento inaceitável na atividade da doença, também devem ser considerados como falhas da redução gradual e requerem avaliação rápida para determinar o curso de ação apropriado.

Nos ensaios que relataram recidiva, menos de 18% dos pacientes submetidos à redução gradual apresentaram reci-

**Tabela 5** Declarações de consenso sobre seguimento e falha da redução gradual da terapia com biológicos na psoríase

Declarações	Nível de concordância
Pacientes submetidos à redução gradual da terapia com biológicos devem ser seguidos a cada três meses, ou antes, se houver piora dos sintomas (de pele ou articulação) ou qualquer outra situação que o justifique.	100%
A identificação de qualquer um dos seguintes critérios em qualquer momento durante o seguimento é considerada falha da estratégia de redução gradual:	
PASI absoluto > 3	100%
PGA/ASC > 1	93%
Aumento inaceitável da atividade da doença, conforme julgado pelo paciente	100%
Alteração na morfologia (p. ex., psoríase com pústulas)	93%
Reativação ou aparecimento de lesões em áreas específicas	100%
Início de sintomas articulares	100%
No caso de recidiva com PASI $\geq 10$ em paciente com psoríase submetido à redução gradual da terapia biológica, a dose de indução do biológico deve ser reiniciada.	100%
No caso de recidiva com PASI < 10 em paciente com psoríase submetido à redução gradual da terapia biológica, a dose efetiva imediatamente anterior da terapia biológica deve ser restabelecida.	100%

PASI, Psoriasis Area Severity Index; PGA, avaliação global do médico; ASC, área de superfície corporal.

diva dentro de seis meses a 40 semanas.<sup>13,17,19,55</sup> Os tempos para recidiva variaram e nenhuma diferença significativa nas taxas de recidiva foi relatada de acordo com o tipo de agente biológico.<sup>43</sup> Uma vez que a perda de resposta foi estabelecida, as opções terapêuticas incluem reiniciar a terapia com biológicos na última dose eficaz, re-tratamento com doses padrão, terapia de resgate ou troca de agentes biológicos.<sup>11,25-43</sup> De acordo com o painel de consenso, a decisão terapêutica nesses pacientes deve ser baseada na gravidade da recidiva. Nos estudos que relataram esse achado, a maioria dos pacientes atingiu o PASI alvo dentro de quatro<sup>56</sup> a 12 semanas<sup>17,55</sup> do reinício do tratamento. A recuperação dessas respostas após o re-tratamento também foi relatada em estudos de coorte de seguimento não controlados.<sup>31,36,45</sup> Esses achados reforçam ainda mais a eficácia e a segurança da redução gradual da terapia com biológicos em pacientes com psoríase.

### Considerações para implementação

As estratégias de redução gradual visam minimizar a imunomodulação crônica, que está associada a infecções oportunistas e outras complicações. Além disso, a redução gradual reduz a ocorrência de efeitos colaterais e a ansiedade associada à medicação vitalícia. A redução gradual está de acordo com a preferência do paciente em reduzir a frequência das doses e o tempo gasto no tratamento. As estratégias para reduzir a terapia com biológicos em pacientes com psoríase também apoiam a racionalização técnico-científica dentro dos sistemas regionais de saúde e abordam as limitações gerais de recursos na América Latina. Grupos de dermatologia relataram economia de custos como um dos principais resultados da redução da dose de agentes biológicos.<sup>51</sup> Estudos de custo mostraram que a redução da dose ou o prolongamento do intervalo de administração, bem como regimes de terapia intermitente, são alternativas viáveis para otimizar o tratamento biológico e reduzir os custos da terapia.<sup>28,46</sup>

Este documento é baseado nas melhores evidências disponíveis no momento de sua produção. No entanto, reconhece-se que os resultados de estudos em andamento ou pesquisas futuras podem exigir a modificação de algumas das recomendações descritas aqui ou a geração de novas recomendações. Os biológicos abordados no consenso estão disponíveis atualmente ou podem estar disponíveis em breve em países da América Latina. Algumas moléculas para as quais há evidências que apoiam a redução gradual, como o brodalumabe,<sup>54,58,66</sup> não foram incluídas em recomendações específicas porque não estão disponíveis em países da América Latina. Atualmente, há muito poucos relatos sobre moléculas de redução gradual, como o risanquizumabe; portanto, diretrizes específicas para elas devem ser desenvolvidas em futuras atualizações deste consenso.

A orientação fornecida neste consenso tem como objetivo apoiar o desenvolvimento de estratégias de redução gradual eficientes e seguras para biológicos, mas não é uma diretriz rígida. Como já enfatizado, a flexibilidade nos regimes de redução gradual de biológicos deve ser mantida por meio de avaliações clínicas detalhadas e individualizadas, considerando os valores, preferências e circunstâncias dos pacientes no contexto da tomada de decisão compartilhada. Nesse contexto, espera-se que as estratégias prescritas pelo médico para redução gradual ou reinício da terapia com biológicos para psoríase sejam facilitadas administrativamente para promover a adesão, garantir o seguimento oportuno e melhorar as chances de manter a doença estável com requisitos farmacológicos reduzidos.

### Conclusões

A redução gradual de terapias com biológicos parece ser eficaz e segura em pacientes com psoríase com baixa atividade estável ou remissão clínica. Este consenso latino-americano foi desenvolvido em reconhecimento à necessidade de uso racional e ideal de tais terapias, incluindo sua administração e descontinuação, para manter os melhores resultados de saúde para os pacientes. Este consenso visa facilitar a

tomada de decisões incorporando as melhores e mais recentes evidências disponíveis, especialmente em populações heterogêneas com recursos de saúde limitados. Incentivar a pesquisa local é essencial para avançar o conhecimento sobre questões relacionadas à suspensão de biológicos e para informar futuras atualizações de redução gradual.

## Suporte financeiro

Este consenso é endossado pela Sociedade Latino-Americana de Psoríase (SOLAPSO) e pelo Colombian Group of Psoriasis and Immunodermatology (COLPSOR), afiliado à Sociedade Colombiana de Dermatologia (ASOCOLDERMA). 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 Zaldívar: Concepção e planejamento do estudo, análise e interpretação dos dados, revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Susan Martínez: Revisão crítica da literatura, elaboração e redação da versão inicial do manuscrito, revisão editorial do manuscrito final, concepção e planejamento do estudo, análise e interpretação dos dados, revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Linda Ibatá: Revisão crítica da literatura, elaboração e redação da versão inicial do manuscrito, revisão editorial do manuscrito final, concepção e planejamento do estudo, análise e interpretação dos dados, revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Julieith Carolina Castillo: Revisão crítica da literatura, elaboração e redação da versão inicial do manuscrito, revisão editorial do manuscrito final, 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.

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.

Benjamín 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

### Grupo de desenvolvimento

Ángela María Londoño García: Dermatologista. Mestre em Epidemiologia, Mestre em Autoimunidade. Coordenadora de Pós-Graduação em Dermatologia, CES University, Colômbia. Sociedade Latino-Americana de Psoríase – SOLAPSO, Grupo Colombiano de Psoríase e Imunodermatologia – COLPSOR. Foi palestrante para: Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer.

Juan Raúl Castro Ayarza: Dermatologista. Mestre em Dermatologia Oncológica. Candidato ao Mestrado em Epidemiologia. Professor na National University of Colombia, Colômbia. Sociedade Latino-Americana de Psoríase – SOLAPSO, Grupo Colombiano de Psoríase e Imunodermatologia – COLPSOR. Foi palestrante para AbbVie, Amgen, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer.

Manuel Darío Franco: Dermatologista. Membro fundador do Grupo Colombiano de Psoríase e Imunodermatologia – COLPSOR, Colômbia. Sociedade Latino-Americana de Psoríase – SOLAPSO. Foi palestrante para AbbVie, Amgen, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pharmalab e Sanofi.

César Fernando González Ardila: Dermatologista. Consultório particular, Colômbia. Sociedade Latino-Americana de Psoríase – SOLAPSO, Grupo Colombiano de Psoríase e Imunodermatologia – COLPSOR.

Gabriel Magariños: Dermatologista. Psoriahue, Argentina. Sociedade Latino-Americana de Psoríase – SOLAPSO, Grupo Colombiano de Psoríase e Imunodermatologia – COLP-



SOR. Foi palestrante para: AbbVie, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen e Novartis.

Enrique Salvador Rivas Zaldívar: Dermatologista. Fellowship em Cirurgia Dermatológica. Doutor em Medicina, Guatemala. Sociedade Latino-Americana de Psoríase – SOLAPSO, Grupo Colombiano de Psoríase e Imunodermatologia – COLPSOR. Foi palestrante da AbbVie e da Novartis.

## Painel de especialistas

Paola Jimena Cárdenas Rojas. Dermatologista. Mestre em Dermatologia Oncológica. Mestre em Saúde Pública. Colômbia. Sociedade Latino-Americana de Psoríase – SOLAPSO, Grupo Colombiano de Psoríase e Imunodermatologia – COLPSOR. Foi palestrante da AbbVie, Amgen, Eli Lilly e Janssen.

Evelyn Giuliana Castro Vargas. Dermatologista. Tutor residente de dermatologia da Universidade de San Martín de Porres, Peru. Sociedade Latino-Americana de Psoríase – SOLAPSO. Foi palestrante da AbbVie, Janssen e Tecnofarma.

Cláudia Romina Contreras. Dermatologista. Mestre em Doenças Autoimunes. Paraguai. Sociedade Latino-Americana de Psoríase – SOLAPSO.

Cláudia de la Cruz Fernández. Dermatologista. Chile. Sociedade Latino-Americana de Psoríase – SOLAPSO. Foi palestrante ou pesquisadora da AbbVie, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, Sandoz, UCB Pharma.

Andrés Chavarriaga Restrepo. Médico internista e reumatologista. Colômbia. Sociedade Latino-Americana de Psoríase – SOLAPSO, Grupo Colombiano de Psoríase e Imunodermatologia – COLPSOR. Foi palestrante da Amgen, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, Pharmalab.

Cristina Mariela Echeverría. Dermatologista. Argentina. Sociedade Latino-Americana de Psoríase – SOLAPSO. Foi palestrante da AbbVie, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, L'Oreal, Novartis, Pfizer, Sandoz, UCB Pharma.

Andrés Vicente Esteves de Carvalho. Dermatologista. Brasil. Sociedade Latino-Americana de Psoríase – SOLAPSO. Foi palestrante da AbbVie, Boehringer, Eli Lilly, Janssen e Novartis.

Benjamín Hidalgo Matlock. Dermatologista. Costa Rica. Sociedade Latino-Americana de Psoríase – SOLAPSO. Foi pesquisador da Cutera e da Novartis.

Enrique Fabian Loaiza Sánchez. Dermatologista. Dermatopatólogo. Mestre em Pesquisa Clínica e Epidemiológica. Professor da Universidade Católica. Equador. Sociedade Latino-Americana de Psoríase – SOLAPSO. Foi palestrante da Janssen, Medicament e Novartis.

Matías Rafael Maskin. Internista. Dermatologista. Argentina. Sociedade Latino-Americana de Psoríase – SOLAPSO.

Ricardo Romiti. Dermatologista. Brasil. Sociedade Latino-Americana de Psoríase – SOLAPSO. Foi palestrante para AbbVie, Boehringer, Eli Lilly, Janssen, LEO Pharma, Novartis, Teva e UCB.

Fernando Valenzuela. Dermatologista. Professor na Universidade do Chile. Chile. Sociedade Latino-Americana de Psoríase – SOLAPSO. Foi palestrante para AbbVie, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, LEO e Novartis.

## Equipe Metodológica

Susan Martínez R. Médica, especialista em Epidemiologia, Mestre em Saúde Pública. Epithink Health Consulting.

Linda Ibatá. Médica, especialista em Epidemiologia, Mestre em Saúde Pública. Epithink Health Consulting.

Julieth Carolina Castillo. Enfermeira, Especialista em Epidemiologia, Mestre em Saúde Pública. Epithink Health Consulting.

## Apêndice. Material suplementar

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em doi:10.1016/j.abdp.2025.501134.

## Referências

1. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1475.
2. Hernández-Vásquez A, Molinari L, Larrea N, Ciapponi A. Psoriasis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1991–8.
3. Smith CH, Yiu ZZN, Bale T, Burden AD, Coates LC, Edwards W, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br J Dermatol*. 2020;183:628–37.
4. Michielsens CAJ, van Muijen ME, Verhoef LM, van den Reek JMPA, de Jong EMGJ. Dose tapering of biologics in patients with psoriasis: a scoping review. *Drugs*. 2021;81:349–66.
5. Cañón Betancourt L, Medina Torres Y, Pinilla Forero C. Cost of diagnosis and treatment of plaque psoriasis in the Colombian population over 18 years of age from the perspective of the General System of Social Security in Health. Medellín, Colombia: Universidad de Antioquia; 2022.
6. Burgos-Pol R, Martínez-Sesmero JM, Ventura-Cerdá JM, Elías I, Caloto MT, Casado MÁ. The cost of psoriasis and psoriatic arthritis in 5 european countries: a systematic review. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2016;107:577–90.
7. Higgins J, Thomas J, Cahnndler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.0 (atualizado em julho 2019)*. 2019.
8. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2000.
9. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris EC, Sears K, Sfetec R, et al. Chapter 7: systematic reviews of etiology and risk In: *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. Joanna Briggs Inst Rev Man Joanna Briggs Inst. 2020.
10. 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.
11. Atalay S, van der Schoot LS, Vandermaesen L, van Vugt LJ, Eilander M, van den Reek JMPA, et al. Evaluation of a one-step dose reduction strategy of adalimumab, etanercept and ustekinumab in patients with psoriasis in daily practice. *Acta Derm Venereol*. 2021;101:adv00463.
12. Blauvelt A, Reich K, Warren RB, Szepletowski JC, Sigurgeirsson B, Tying SK, et al. Secukinumab re-initiation achieves regain of high response levels in patients who interrupt treatment for moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017;177:879–81.
13. Kimball AB, Papp KA, Reich K, Gooderham M, Li Q, Cichanowitz N, et al. Efficacy and safety of tildrakizumab for plaque psoriasis with continuous dosing, treatment interruption, dose adjust-

- ments and switching from etanercept: results from phase III studies. *Br J Dermatol.* 2020;182:1359–68.
14. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med.* 2015;373:1318–28.
15. Reich K, Puig L, Szepletowski JC, Paul C, Lacour JP, Tsianakas A, et al. Secukinumab dosing optimization in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from the randomized, open-label OPTIMISE study. *Br J Dermatol.* 2020;182:304–15.
16. Papp K, Crowley J, Ortonne JP, Leu J, Okun M, Gupta SR, et al. Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy. *Br J Dermatol.* 2011;164:434–41.
17. Larian A, Emer JJ, Gordon K, Blum R, Okun M, Gu Y, et al. Efficacy and safety of a second adalimumab treatment cycle in psoriasis patients who relapsed after adalimumab discontinuation or dosage reduction: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Psoriasis Forum.* 2011;17(a):88–96.
18. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakamishi AM, et al., Etanercept Psoriasis Study Group. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* 2005;152:1304–12.
19. Gordon KB, Gottlieb AB, Langely RG, van de Kerkhof P, Belasco KT, Sundaram M, et al. Adalimumab retreatment successfully restores clinical response and health-related quality of life in patients with moderate to severe psoriasis who undergo therapy interruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:767–76.
20. Ortonne JP, Taieb A, Ormerod AD, Robertson D, Foehl J, Pedersen R, et al. Patients with moderate-to-severe psoriasis recapture clinical response during re-treatment with etanercept. *Br J Dermatol.* 2009;161:1190–5.
21. Blauvelt A, Leonardi CL, Gooderham M, Papp KA, Philipp S, Wu JJ, et al. Efficacy and safety of continuous risankizumab therapy vs treatment withdrawal in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2020;156:1–11.
22. Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, Elewski BE, Wang A, Jareis A, et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *J Dermatol Treat.* 2006;17:9–17.
23. Ortonne JP, Griffiths CEM, Daudén E, Strohal R, Robertson D, Pedersen R, et al. Efficacy and safety of continuous versus paused etanercept treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis over 54 weeks: the CRYSTEL study. *Expert Rev Dermatol.* 2008;3:657–65.
24. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:106–15.
25. Chen XB, Zheng YX, Ye LR, Chen XY, Man XY. Gradually increasing the dosing interval of Secukinumab for moderate to severe plaque psoriasis: a single-center, uncontrolled, prospective study in 36 weeks. *Dermatol Ther.* 2022;35:e15911.
26. Baniandrés O, Rodríguez-Soria VJ, Romero-Jiménez RM, Suárez R. Dose modification in biologic therapy for moderate to severe psoriasis: a descriptive analysis in a clinical practice setting. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106:569–77.
27. Bardazzi F, Loi C, Prignano F, Ricceri F, Giordano F, Patrizi A, et al. Down-titration of infliximab: the real-life use in psoriatic patients. *J Drugs Dermatol.* 2016;15:1584–6.
28. Carrascosa JM, Garcia-Doval I, Pérez-Zafrilla B, Carretero G, Vanaclocha F, Daudén E, et al., BIOBADADERM Study Group. Use of off-label doses is frequent in biologic therapy for moderate to severe psoriasis: a cross-sectional study in clinical practice. *J Dermatol Treat.* 2015;26:502–6.
29. Esposito M, Gisondi P, Conti A, Giunta A, Del Giglio M, Di Mercurio M, et al. Dose adjustment of biologic therapies for psoriasis in dermatological practice: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:863–9.
30. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Ioannides D. Adalimumab for psoriasis in Greece: clinical experience in a tertiary referral centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:1298–303.
31. Hansel K, Bianchi L, Lanza F, Bini V, Stingeni L. Adalimumab dose tapering in psoriasis: predictive factors for maintenance of complete clearance. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:346–50.
32. Lee EB, Thomas LW, Egeberg A, Wu JJ. Dosage adjustments in patients with psoriasis on adalimumab - a retrospective chart review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:e292–3.
33. Llamas-Velasco M, Daudén E. Reduced doses of biological therapies in psoriasis may increase efficiency without decreasing drug survival. *Dermatol Ther.* 2020;33:e14134.
34. López-Ferrer A, Vilarrasa E, Gich IJ, Puig L. Adalimumab for the treatment of psoriasis in real life: a retrospective cohort of 119 patients at a single Spanish centre. *Br J Dermatol.* 2013;169:1141–7.
35. Ovejero-Benito MC, Muñoz-Aceituno E, Sabador D, Reolid A, Llamas-Velasco M, Prieto-Pérez R, et al. Polymorphisms associated with optimization of biological therapy through drug dose reduction in moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e271–5.
36. Piaseirico S, Gisondi P, De Simone C, Marinello E, Conti A, Amerio P, et al. Down-titration of adalimumab and etanercept in psoriatic patients: a multicentre observational study. *Acta Der. Venereol.* 2016;96:251–2.
37. Puig L, Morales-Múnera CE. Implementing therapeutic goals in maintenance treatment of psoriasis with biologics: adalimumab can be more cost-effective than infliximab or ustekinumab in real life. *Eur J Dermatol.* 2013;23:407–8.
38. Romero-Jimenez RM, Escudero-Vilaplana V, Baniandres Rodriguez O, Garcia-Gonzalez X, Sanjurjo Saez M. Efficiency of biological therapies in patients with moderate to severe psoriasis: impact of a pharmacotherapeutic protocol. *J Dermatol Treat.* 2016;27:198–202.
39. Romero-Jimenez RM, Escudero-Vilaplana V, Baniandres Rodriguez O, García Martín E, Mateos Mayo A, Sanjurjo Saez M. Association between clinical factors and dose modification strategies in the treatment with ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Dermatol Treat.* 2018;29:792–6.
40. Taniguchi T, Noda S, Takahashi N, Yoshimura H, Mizuno K, Adachi M. An observational, prospective study of monthly adalimumab therapy for disease maintenance in psoriasis patients: a possible new therapeutic option for good responders to the initial induction treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:1444–7.
41. van Bezooijen JS, van Doorn MBA, Schreurs MWJ, Koch BCP, Te Velthuis H, Prens EP, et al. Prolongation of biologic dosing intervals in patients with stable psoriasis: a feasibility study. *Ther Drug Monit.* 2017;39:379–86.
42. Cassano N, Loconsole F, Miracapillo A, Travaglini M, Digioseppe MD, Congedo M, et al., Treatment of psoriasis with different dosage regimens of etanercept: preliminary results from the Taranta Plastic Study Group. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010;23:797–802.
43. Castro-Ayarza JR, Barbosa-Rengifo M, Franco-Franco MD, Amador J, Cárdenas-Rojas P, Becerra-Arias C, et al. Biological therapy optimization in patients with psoriasis by reducing the dose or increasing the time interval, in a specialized centre in Colombia. *Rev Colomb Reumatol.* 2023;30:565–9.
44. Londoño-García ÁM, Suárez-Giraldo MF, Colmenares-Roldán LM, Madrigal-Cadavid J, Estrada J, Giraldo P, et al. Is it possible to optimize biologic therapy in patients with psoriasis? *Rev Colomb Reumatol.* 2022;31:166–70.
45. Ye LR, Yan BX, Chen XY, Chen SQ, Chen JQ. Chinese Psoriasis Real World Evidence Research Group (CPRWERG) Extended dosing

- intervals of ixekizumab for psoriasis: a single-center, uncontrolled, prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86:1348–50.
46. Carretero G, Puig L, Carrascosa JM, Ferrándiz L, Ruiz-Villaverde R, de la Cueva P, et al. Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy. *J Dermatol Treat.* 2018;29:334–46.
  47. 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.
  48. Carrascosa JM, Galán M, de Lucas R, Pérez-Ferriols A, Ribera M, Yanguas I. Expert recommendations on treating psoriasis in special circumstances (Part II). *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:712–29.
  49. Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B. Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:464–83.
  50. Saeki H, Terui T, Morita A, Sano S, Imafuku S, Asahina A, Komine M, Etoh T, Igarashi A, Torii H, Abe M, Nakagawa H, Watanabe A, Yotsuyanagi H, Ohtsuki M. Biologics Review Committee of the Japanese Dermatological Association for Psoriasis: Chair: Mamitaro Ohtsuki Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2019 version). *J Dermatol.* 2020;47:201–22.
  51. van Muijen ME, van der Schoot LS, van den Reek JMPA, de Jong EMGJ. Attitudes and behaviour regarding dose reduction of biologics for psoriasis: a survey among dermatologists worldwide. *Arch Dermatol Res.* 2022;314:687–95.
  52. Schäkel K, Asadullah K, Pinter A, Paul C, Weisenseel P, Gomez M. 16-week treatment interval of guselkumab is non-inferior to 8-week dosing for maintaining psoriasis control in super responders: GUIDE study primary result Abstract n° 3465. European Academy of Dermatology and Venereology Congress. 2022:7–10.
  53. Atalay S, van den Reek JMPA, Groenewoud JMM, van de Kerkhof PCM, Kievit W, de Jong EMGJ. Two-year follow-up of a dose reduction strategy trial of biologics adalimumab, etanercept, and ustekinumab in psoriasis patients in daily practice. *J Dermatol Treat.* 2021;33:1591–7.
  54. Blauvelt A, Ferris LK, Yamauchi PS, Qureshi A, Leonardi CL, Farahi K, et al. Extension of ustekinumab maintenance dosing interval in moderate-to-severe psoriasis: results of a phase IIb, randomized, double-blinded, active-controlled, multicentre study (PSTELLAR). *Br J Dermatol.* 2017;177:1552–61.
  55. Gordon KB, Blum RR, Papp K, Matheson R, Bolduc C, Hamilton T, et al. Efficacy and safety of adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: a double-blind, randomized clinical trial. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis.* 2007;13(a):11–4.
  56. Moore A, Gordon KB, Kang S, Gottlieb A, Freundlich B, Xia HA, et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:598–603.
  57. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:418–31.
  58. Umezawa Y, Torisu-Itakura H, Morisaki Y, ElMaraghy H, Nakajo K, Akashi N, et al. Long-term efficacy and safety results from an open-label phase III study (UNCOVER-J) in Japanese plaque psoriasis patients: impact of treatment withdrawal and retreatment of ixekizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:568–76.
  59. Al-Hammadi A, Ruszczak Z, Magariños G, Chu CY, El Dershaby Y, Tarcha N, et al. Intermittent use of biologic agents for the treatment of psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:360–7.
  60. Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, Terpstra IJ, Coteur G, Tasset C, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol.* 2012;167:180–90.
  61. Luger T, Schopf RE, Schwanke A, Langhammer S, Meng T, Löschmann PA. An observational study to evaluate the long-term outcomes of treatment with etanercept in patients with plaque-type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:1730–41.
  62. Griffiths CEM, Luger TA, Brault Y, Germain JM, Mallbris L. Retreatment in patients with psoriasis achieving response with etanercept after relapse due to treatment interruption: results from the CRYSTEL study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:468–73.
  63. Reich K, Wozel G, Zheng H, van Hoogstraten HJ, Flint L, Barker J. Efficacy and safety of infliximab as continuous or intermittent therapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of a randomized, long-term extension trial (RESTORE2). *Br J Dermatol.* 2013;168:1325–34.
  64. Choi CW, Choi JY, Kim BR, Youn SW. Economic burden can be the major determining factor resulting in short-term intermittent and repetitive ustekinumab treatment for moderate-to-severe psoriasis. *Ann Dermatol.* 2018;30:179–85.
  65. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Li S, Dooley LT. PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008;371:1665–74.
  66. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2016;175:273–86.
  67. Atalay S, van den Reek JMPA, den Broeder AA, van Vugt LJ, Otero ME, Njoo MD, et al. Comparison of tightly controlled dose reduction of biologics with usual care for patients with psoriasis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156:393–400.





## CARTAS - INVESTIGAÇÃO

### Botriomicose: série de casos diagnosticados entre 2000 e 2023 na divisão de Dermatologia de hospital terciário ☆☆☆



Prezado Editor,

A botriomicose é doença granulomatosa crônica rara, podendo apresentar-se como doença cutânea ou visceral.<sup>1</sup> É importante a diferenciação de outras doenças que produzem grãos como forma parasitária do agente etiológico, incluindo eumicetoma e actinomicose, com vistas a tratamento direcionado e assertivo, evitando a progressão da doença e garantindo melhor a qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

Portanto, o objetivo desta série de casos é apresentar sete casos de botriomicose atendidos em um serviço universitário de Dermatologia, de janeiro de 2000 até 2023 analisando as características individuais dos pacientes, localizações das lesões, abordagens terapêuticas e respostas aos tratamentos propostos.

A tabela 1 resume as principais informações dos casos. Foram acompanhados sete pacientes, dos quais cinco do sexo masculino e dois do sexo feminino. As idades de início do quadro variam entre 17 e 79 anos. Cinco casos tiveram lesão nos pés, um na perna e um no dorso das mãos e quirodáctilos. Apenas três casos relataram trauma prévio. Um paciente apresentava histórico de síndrome de Cushing secundária a microadenoma hipofisário, que foi excisado por meio de cirurgia transesfenoidal. Outro paciente apresentava histórico de imunossupressão com 38 sessões de radioterapia em decorrência de câncer de próstata, porém, posteriormente ao início do quadro cutâneo. Dois casos apresentavam outras comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva,

hipotireoidismo, dislipidemia. Três casos não tinham comorbidades.

A maioria apresentava-se clinicamente com nódulos e tumorações com trajetos fistulosos e três casos apresentavam saída de grãos. Nenhum paciente teve sintomas sistêmicos, exceto um, que evoluiu para anemia e plaquetopenia por sangramento continuado da lesão.

O microrganismo isolado foi *Staphylococcus aureus* em seis casos. *Staphylococcus warneri* foi cultivado repetidamente em um caso.

Em todos os casos o tratamento foi realizado com uso de sulfametoxazol associado a trimetoprima (800 + 160 mg) por volta de seis meses a dois anos. Três pacientes tiveram boa resposta e dois tiveram perda de seguimento. Em um dos casos foi proposta ressecção cirúrgica associada a ampicilina, porém o doente não concordou com o procedimento e não retornou às consultas. Um paciente não respondeu a todos os tratamentos com antibióticos e antifúngicos, e, após dois anos, foi necessária amputação transtibial decorrente de dificuldade de locomoção e perda sanguínea pela lesão.

A botriomicose é doença granulomatosa crônica rara, causada por bactérias não filamentosas, das quais a principal é *Staphylococcus aureus*. Outras bactérias ocasionalmente envolvidas são *Pseudomonas* spp., *Escherichia coli*, *Proteus* spp. e *Streptococcus* spp. O termo botriomicose deriva do grego *botrys* (grãos); *micose* (fungo), pois acreditava-se que o quadro era de origem fúngica.<sup>1,2</sup>

A patogênese da doença não é bem estabelecida. Acredita-se que um complexo antígeno-anticorpo, imunoglobulina G e C3 são precipitados ao redor dos microrganismos, fazendo com que a fagocitose e a destruição bacteriana intracelular sejam evitadas.<sup>1</sup>

A condição acomete geralmente áreas propensas a trauma e pode apresentar-se como doença cutânea ou visceral.<sup>3</sup> A forma cutânea manifesta-se clinicamente como tumores ou placas que apresentam em sua superfície aberturas de trajetos fistulosos que drenam grãos de cor branca, podendo invadir tecidos profundos levando a extensa destruição local.<sup>4-6</sup>

O diagnóstico inclui a suspeita clínica, estudos histopatológicos e microbiológicos. É importante a diferenciação de outras doenças que produzem grãos como forma parasitária do agente etiológico, incluindo eumicetoma e actinomicose (figs. 1-4).<sup>2,5</sup>

Ao exame histopatológico é possível identificar o tipo de microrganismo, uma vez que no eumicetoma os grãos

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501144>

☆ Como citar este artigo: Aranha NS, Avancini J, Carvalho CH, Belda Jr W, Nico MM. Botryomycosis: series of cases diagnosed between 2000 and 2023 in the Dermatology division of a tertiary hospital. An Bras Dermatol. 2025;100:501144.

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



Tabela 1 Resumo dos casos de botriomicose

Idade	Sexo	Localização	Agente	Tratamento	Evolução
17	Masculino	Mãos	<i>Staphylococcus aureus</i>	Sulfametoxazol e trimetoprim	Melhora
33	Masculino	Pé	<i>Staphylococcus aureus</i>	Sulfametoxazol e trimetoprim	Melhora
17	Masculino	Pé	<i>Staphylococcus aureus</i>	Múltiplos esquemas antibióticos	Piora progressiva, necessitando de amputação
17	Masculino	Pé	<i>Staphylococcus aureus</i>	Sulfametoxazol e trimetoprim	Melhora
79	Masculino	Pré tibial	<i>Staphylococcus aureus</i>	Sulfametoxazol e trimetoprim	Perda de seguimento
44	Feminino	Pé	<i>Staphylococcus warneri</i>	Sulfametoxazol e trimetoprim	Melhora e recidiva
34	Feminino	Pé	Não relatado	Ressecção cirúrgica e sulfametoxazol e trimetoprim	Perda de seguimento



**Figura 1** Clínica. (A) Tumoração com presença de fístulas em diferentes fases de evolução localizadas na planta do pé direito. (B) Múltiplos nódulos profundos nos quirodáctilos e dorso de ambas as mãos, com trajetos fistulosos com drenagem de secreção purulenta.

são compostos por fungos verdadeiros. No actinomycetoma é possível visualizar bactérias filamentosas, e os grãos de botriomicose são constituídos por bactérias não filamentosas. Colorações histoquímicas como Grocott e Gram são úteis para a caracterização de fungos e bactérias.<sup>2</sup>

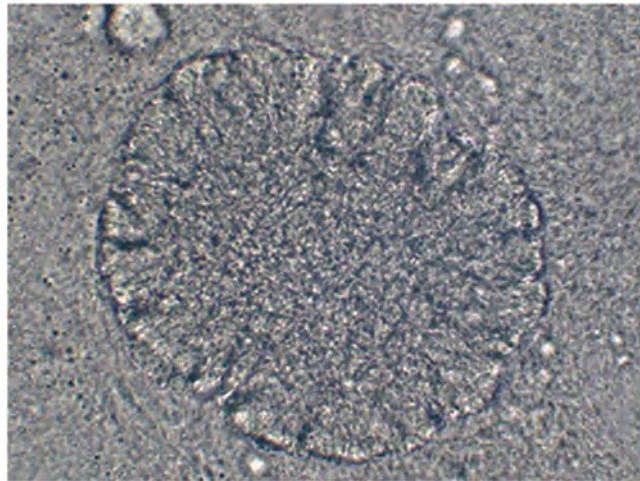
O tratamento envolve antibioticoterapia direcionada, abordagem cirúrgica com desbridamento local; em seletos casos, quando ocorre falha na resposta a antibióticos e quando o membro se torna disfuncional, pode ser neces-

sária a amputação do membro afetado, como ocorreu em um de nossos casos.<sup>2</sup>

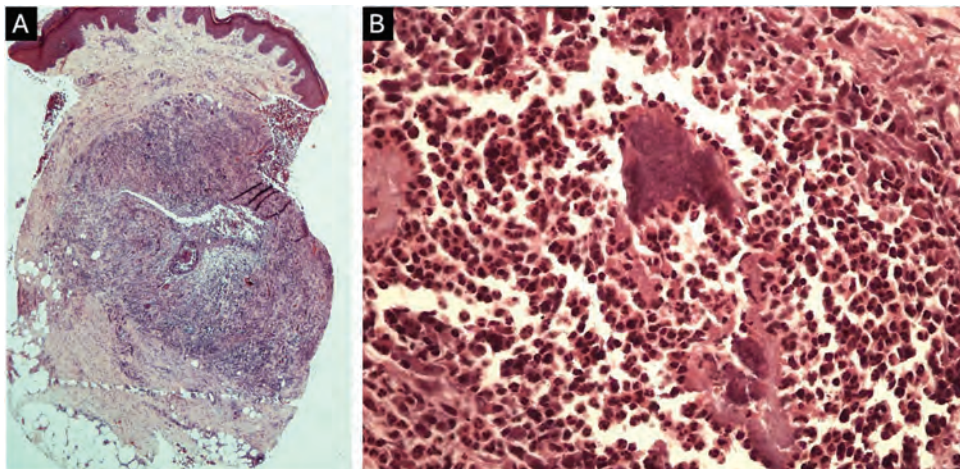
A maioria das publicações sobre o assunto é de relatos de casos. Em virtude de sua raridade, há poucas séries publicadas. A diagnose precoce da botriomicose deve favorecer a prognose e a resposta ao tratamento, pois casos extensos apresentando grande volume e fibrose apresentam má resposta aos agentes terapêuticos.



**Figura 2** Tomografia computadorizada do pé direito demonstrando volumoso tecido sólido expansivo e infiltrativo com extenso acometimento ósseo e de partes moles.



**Figura 3** Grão de botriomicose analisado por meio de exame microscópico direto, em que é possível observar agregados em cocos.



**Figura 4** Histopatologia. (A) Corte histológico demonstrando dermatite granulomatosa crônica supurativa contendo um grão na derme profunda (Hematoxilina & eosina, 40 $\times$ ). (B) Estruturas arredondadas formando um grão, envolvidas pelo fenômeno de Splendore-Hoeppli (Hematoxilina & eosina, 400 $\times$ ).

## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

Nicole de Souza Aranha: Concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados; redação do artigo; interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

João Avancini: Análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta terapêutica de casos estudados; aprovação final da versão final do manuscrito.

Caroline Heleno Chagas de Carvalho: Análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta terapêutica de casos estudados; aprovação final da versão final do manuscrito.

Walter Belda Júnior: Análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta terapêutica de casos estudados; aprovação final da versão final do manuscrito.

Marcello Menta Simonsen Nico: Concepção e o desenho do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo intelectual importante; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta terapêutica de casos estudados; aprovação final da versão final do manuscrito.

## Conflito de interesses

Nenhum.

## Referências

1. González-Cardona LP, Alejo Villamil AM, Cortés Correa C, Peñaranda Contreras EO. Exophytic botryomycosis: an unusual clinical presentation. *An Bras Dermatol*. 2022;97:536–8.
2. Padilla-Desgarenes C, Vázquez-González D, Bonifaz A. Botryomycosis. *Clin Dermatol*. 2012;30:397–402.
3. Belda W Jr, Criado PR, D Passero LF. Botryomycosis in patient with pituitary microadenoma: a case report. *Dermatol Ther*. 2020;33:e13529.
4. Shimagaki H, Yuki A, Kimura K, Yuki D, Fujikawa H, Shimizu N, et al. Case of cutaneous botryomycosis in an 8-year-old immunocompetent boy with a review of the published work. *J Dermatol*. 2020;47:542–5.
5. Sirka CS, Dash G, Pradhan S, Naik S, Rout AN, Sahu K. Cutaneous botryomycosis in immunocompetent patients: a case series. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10:311–5.
6. John K, Gunasekaran K, Kodiatte TA, Iyyadurai R. Cutaneous botryomycosis of the foot: a case report and review of literature. *Indian J Med Microbiol*. 2018;36:447–9.

Nicole de Souza Aranha \*, João Avancini ,  
Caroline Heleno Chagas de Carvalho ,  
Walter Belda Júnior ,  
e Marcello Menta Simonsen Nico 

*Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina,  
Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

\* Autor para correspondência.

E-mail: Nicole.aranha@hotmail.com (N.S. Aranha).

Recebido em 9 de novembro de 2024; aceito em 16 de dezembro de 2024



SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE DERMATOLOGIA

# Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br



## CARTAS - INVESTIGAÇÃO

### Tradução, adaptação cultural e validação da versão brasileira do Alopecia Areata Quality of Life Index (AA-QLI-BRA)<sup>☆,☆☆</sup>



Prezado Editor,

Alopecia areata (AA) é doença autoimune crônica que afeta até 1% da população durante a vida, independentemente de idade, gênero ou etnia. Formas graves são desafiadoras, demandando tratamentos que incluem corticosteroides, imunomoduladores e, mais recentemente, inibidores da Janus-Kinase (JAK), que representam uma nova esperança para casos refratários.<sup>1,2</sup>

O impacto na qualidade de vida (QV) dos pacientes com AA vai além da perda capilar. Por ser condição socialmente perceptível, afeta a autoestima e autoimagem, podendo levar a sentimentos de vergonha, isolamento e estigmatização. Porquanto, muitos pacientes desenvolvem sintomas de ansiedade e depressão, especialmente nos casos mais graves. O impacto psicológico é mais acentuado em crianças e adolescentes em virtude da maior vulnerabilidade emocional. Ademais, sua natureza imprevisível e recidivante contribui para um estado de incerteza, afetando atividades cotidianas, relacionamentos e produtividade laboral.<sup>3-5</sup>

Fabroccini et al. desenvolveram um instrumento unidimensional específico para investigação do impacto na QV em adultos com AA, o Alopecia Areata Quality of Life Index (AA-QLI).<sup>6</sup> Esse instrumento autoadministrado é composto por 21 itens relacionados a sintomas (S), relacionamento (R) e sinais objetivos (O).

Realizou-se estudo metodológico para adaptação e validação da versão brasileira do AA-QLI. Após autorização para a tradução do material (#2023-5634220334356), quatro dermatologistas, fluentes na língua inglesa, traduziram-no

para o português, gerando uma versão consensual (AA-QLI-BRA), que foi retrotraduzida para a língua inglesa por um não especialista e comparada à forma original. A fim de se obter a adaptação cultural, dez pacientes com AA avaliaram o instrumento e foram questionados quanto à clareza das perguntas, linguagem utilizada e sua aplicabilidade. A versão adaptada para a língua portuguesa do Brasil está disponível em <https://doi.org/10.17632/jw2fxprgd3.1>.

Para validação de conteúdo, sete dermatologistas com experiência em tricologia avaliaram e pontuaram (0 a 10) cada item quanto a relevância, em que 0 – Nada relevante e 10 – Muito relevante.

Para as demais validações, foram investigados 80 adultos, portadores de AA (diagnosticados por dermatologista), por meio de questionário *on-line* contendo dados demográficos AA-QLI-BRA e o DLQI-BRA (*Dermatology Quality of Life Index*), para validação concorrente. O estudo foi conduzido no ambulatório de Tricose da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (FMB-UNESP), Ambulatório de Tricologia do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), Ambulatório de Tricologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Centro de Estudos do Cabelo da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, e Ambulatório de Alopecias da Santa Casa de São Paulo. Um subgrupo de nove participantes preencheu novamente o questionário dentro do período de 14 dias, para investigar sua estabilidade temporal. A consistência interna do instrumento foi avaliada pelo coeficiente McDonald- $\omega$ . Os efeitos “chão” e “teto” foram definidos quando as respostas extremas (“nada” ou “demais”) implicaram em mais de 50% das respostas de um item.<sup>7</sup>

Os achados demográficos e de QV dos participantes estão apresentados na tabela 1. Nota-se predomínio de mulheres > 30 anos, com maior escolaridade e formas extensas de AA. Durante a aplicação presencial, o instrumento foi preenchido em menos de 10 minutos.

Os escores de cada item do AA-QLI-BRA estão representados na figura 1. O item S4 (preocupação do problema perdurar pelo resto da vida) apresentou efeito teto. Já o efeito chão ocorreu nos itens R15 (pessoas têm medo do contágio) e R17 (dificuldade para estabelecer relacionamentos).

A validade de conteúdo foi ratificada pela média dos especialistas > 8 para todos os itens do instrumento, exceto S1 (desconfortável com peruca), S8 (gasto para cuidar do cabelo) e O21 (prurido no couro cabeludo).

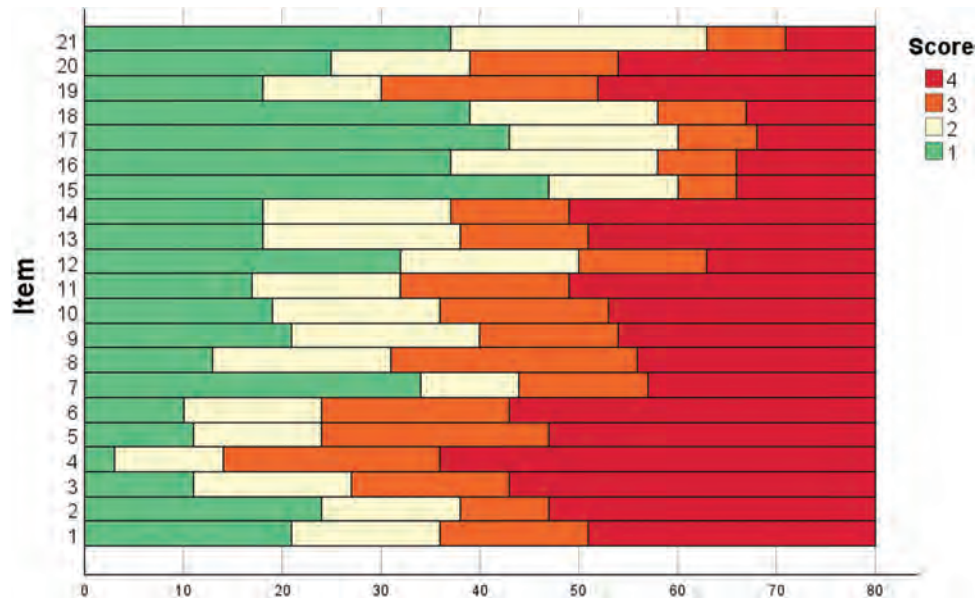
DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501146>

☆ Como citar este artigo: Mariottoni P, Abraham LS, Melo DF, Pirmez R, Santos LDN, Müller Ramos P, et al. Translation, cultural adaptation and validation of the Brazilian version of the Alopecia Areata Quality of Life Index (AA-QLI-BRA). *An Bras Dermatol*. 2025;100:501146.

☆☆ Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil.





**Figura 1** Distribuição dos escores dos itens dos pacientes com AA-QLI-BRA (n = 80).

**Tabela 1** Dados demográficos, clínicos e de qualidade de vida dos 80 pacientes com AA

Variáveis		Valores
Idade (anos)	Média (DP)	36 (15)
Sexo <sup>a</sup>	Feminino	60 (75%)
	Masculino	20 (25%)
Escolaridade <sup>a</sup>	Fundamental	7 (9%)
	Médio	13 (16%)
Estado civil <sup>a</sup>	Superior	60 (75%)
	Casado	25 (31%)
	Divorciado	8 (10%)
Cor autodeclarada <sup>a</sup>	Solteiro	47 (59%)
	Branca	49 (61%)
Idade de início (anos)	Não branca	31 (39%)
	Média (DP)	24 (15)
Extensão da alopecia	Pequenas áreas	36 (45%)
	Total	19 (24%)
DLQI-BRA	Universal	25 (31%)
AA-QLI-BRA	Mediana (Q1-Q3)	7 (1-15)
	Média (DP)	53 (17)

<sup>a</sup> n (%). DP, desvio padrão; Q1-Q3, primeiro e terceiro quartis.

A consistência interna do AA-QLI-BRA foi 0,95 (95%IC 0,94-0,97) e do DLQI foi 0,93 (95%IC 0,91-0,95). A correlação (rho de *Spearman*) entre os escores de AA-QLI-BRA e DLQI foi de 0,88 ( $p < 0,01$ ). A correlação dos escores dos itens do AA-QLI-BRA entre si e entre eles e o total (fig. 2) indicou menores coeficientes relacionados ao item O21.

A análise fatorial exploratória, pelo método de fatoraço do eixo principal, indicou 49,0% de variância do construto explicada pelo fator unidimensional. O coeficiente KMO para a matriz foi 0,91, e o teste de esfericidade (Bartlett) resultou  $p < 0,001$ , indicando adequação da amostra para análise. Todos os itens apresentaram carregamento fatorial  $> 0,45$  – exceto o O21 que resultou 0,33.<sup>7-9</sup>

A análise de redes pelo método *EBICglasso* (fig. 3) mostrou maior influência para os itens do AA-QLI-BRA: R11 (pessoas reparam no meu problema) e S5 (não consigo me esquecer que tenho o problema). Já os itens S4, S6 (medo de a doença espalhar), R15 e O21 demonstraram menor influência na rede.

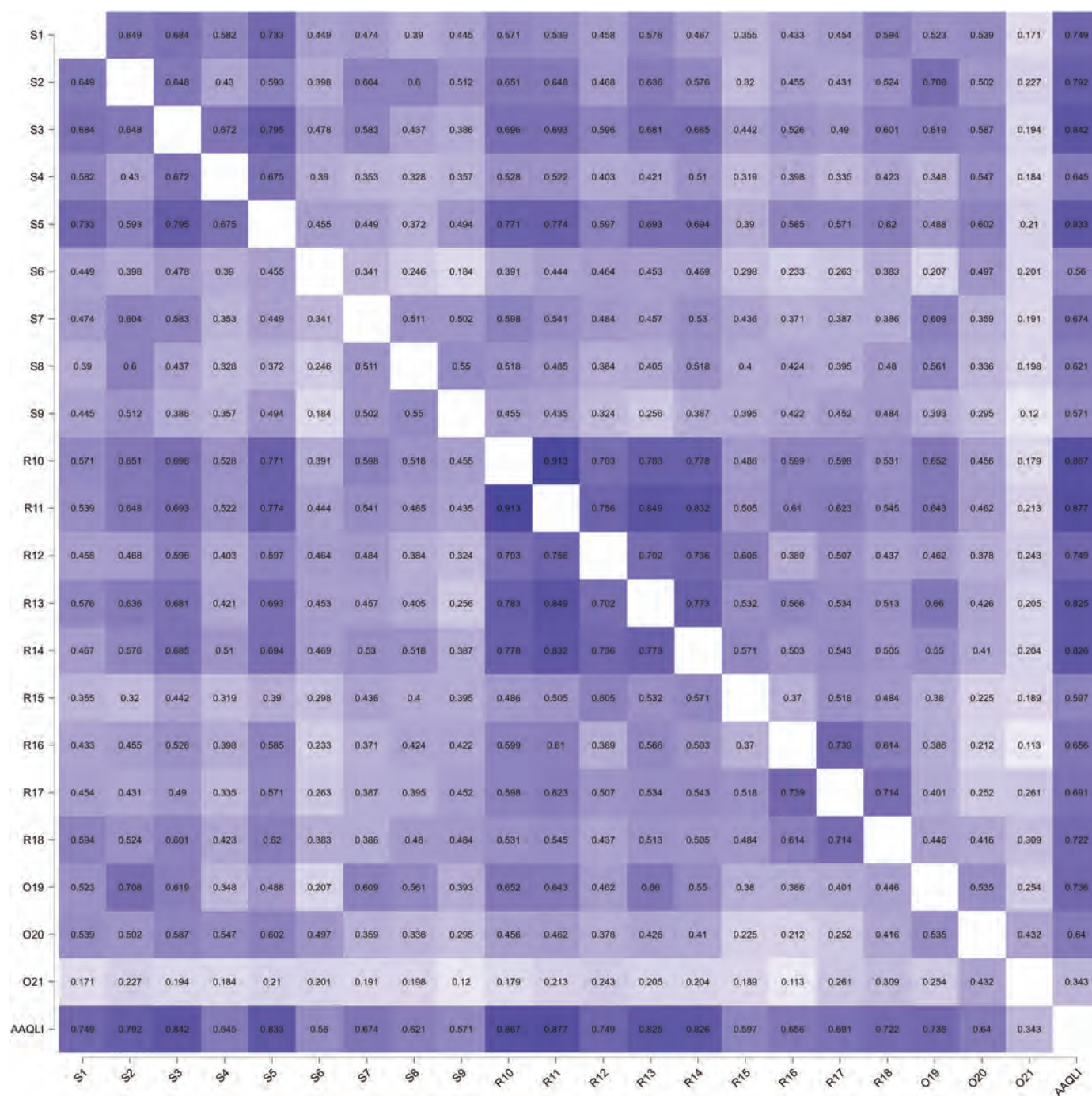
A exclusão dos itens S4, S6, R15 e O21 não modificou a consistência interna do instrumento, e a variância da variável latente explicada elevou-se para 54,7%.

Na avaliação de estabilidade temporal, a média (desvio-padrão) dos escores dos testes foi de 58 (11), e nos retestes, de 57 (14), resultando em coeficiente de correlação intraclass (concordância) de 0,89.

A análise psicométrica do AA-QLI-BRA demonstrou adequada consistência interna do instrumento, validade de conteúdo e estabilidade temporal, indicando seu uso no Brasil, permitindo quantificar mais precisamente a percepção das demandas dos pacientes, aprimorando sua assistência.

Neste trabalho, a média dos escores do DLQI indicou impacto moderado na QV, apesar de ainda não existir uma categorização dos escores do AA-QLI quanto à dimensão do impacto na QV. De modo geral, questionários genéricos não detectam todos os aspectos afetados na vida dos pacientes, ratificando a preferência por instrumentos específicos.<sup>10</sup> A maior consistência interna e o posicionamento centralizado dos itens do AA-QLI-BRA na rede ratificam o desempenho psicométrico superior ao DLQI em AA.<sup>11</sup>

Alguns itens do AA-QLI-BRA apresentaram comportamento psicométrico menos alinhado com os demais, devendo ser avaliados com atenção durante o uso do instrumento. O item O21 não é diretamente ligado ao curso clínico da doença. O item S6 pode não ser relevante em quem já está com AA total/universal. O item S4 pode não ser realístico em pacientes que estejam respondendo ao tratamento. E, por fim, o item R15 pode não refletir o principal estigma da AA extensa: a impressão de estar sendo submetido à quimioterapia.



**Figura 2** Mapa térmico das correlações (rho de *Spearman*) entre os itens do AA-QLI-BRA e o escore total (n = 80).

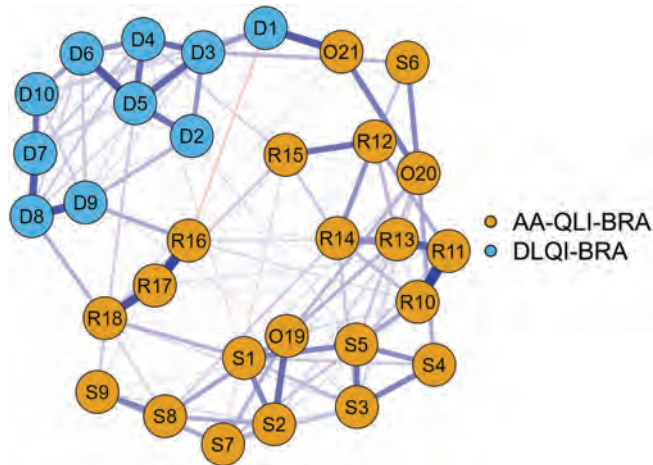
Investigações posteriores devem explorar a correlação entre os escores do AA-QLI com variáveis clínicas, culturais e escores de doenças afetivas, visto que a AA pode infligir contingência crônica que favoreça o desenvolvimento de doenças psiquiátricas.<sup>12,13</sup>

Este trabalho apresenta limitações ligadas à amostragem de pacientes mais graves e com maior escolaridade que a média da população brasileira.

A versão brasileira do AA-QLI se provou válida e consistente e foi aprovada, estabelecendo-se como instrumento útil na prática clínica, assim como em estudos clínicos em AA.

### Suporte financeiro

Nenhum.



**Figura 3** Diagrama de redes entre os itens do DLQI-BRA e AA-QLI-BRA (n = 80).

### Contribuição dos autores

Paula Rosa Coutinho Goulart Borges Mariottoni: Concepção e planejamento do estudo; obtenção dos dados, redação do artigo; revisão crítica de literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Leonardo Spagnol Abraham: Revisão crítica de literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Leopoldo Duailibe Nogueira Santos: Revisão crítica de literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Daniel Fernandes Melo: Revisão crítica de literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Rodrigo Pirmez: Revisão crítica de literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Paulo Müller Ramos: Concepção e planejamento do estudo; redação do artigo; revisão crítica de literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Hélio Amante Miot: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; análise estatística; redação do artigo; revisão crítica de literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

### Conflito de interesses

Nenhum.

### Referências

1. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, et al. Alopecia areata: disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:1–12.

2. 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.
3. Williamson D, Gonzalez M, Finlay AY. The effect of hair loss on quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:137–9.
4. Long C, Samaan F, Beauduy C, Hollins LC. Mental health impact of alopecia areata: a retrospective cohort study demonstrates females are more affected than males. *Int J Dermatol*. 2024;63:e135–6.
5. Rencz F, Gulacsi L, Pentek M, Wikonkal N, Baji P, Brodsky V. Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175:561–71.
6. Fabbrocini G, Panariello L, De Vita V, Vincenzi C, Lauro C, Nappo D, et al. Quality of life in alopecia areata: a disease-specific questionnaire. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:e276–81.
7. de Goes PSA, Tavares Bezerra A. Health measurement scales: a practical guide to their development and use. Oxford Press. 5A. An. Fac. Med. Olinda. 2022;1:55.
8. Boateng GO, Neilands TB, Frongillo EA, Melgar-Quinonez HR, Young SL. Best practices for developing and validating scales for health, social, and behavioral research: a primer. *Front Public Health*. 2018;6:149.
9. Sapnas KG, Zeller RA. Minimizing sample size when using exploratory factor analysis for measurement. *J Nurs Meas*. 2002;10:135–54.
10. Meneguini S, Mourao IB, Pollo CF, Miot HA, Garuzi M, de Oliveira C. Comparison of generic and specific instruments to assess the quality of life in patients with melasma. *BMC Med Res Methodol*. 2022;22:117.
11. Borsboom D, Deserno MK, Rhemtulla M, Epskamp S, Fried EI, McNally RJ, et al. Network analysis of multivariate data in psychological science. *Nature Reviews Methods Primers*. 2021;1:58.
12. Penha MA, Santos PM, Miot HA. Dimensioning the fear of dermatologic diseases. *An Bras Dermatol*. 2012;87:796–9.
13. van Dalen M, Muller KS, Kasperkovitz-Oosterloo JM, Okkerse JME, Pasman SGMA. Anxiety, depression, and quality of life in children and adults with alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1054898.

Paula Rosa Coutinho Goulart Borges Mariottoni <sup>a</sup>,  
Leonardo Spagnol Abraham <sup>b</sup>,  
Daniel Fernandes Melo <sup>c</sup>, Rodrigo Pirmez <sup>d</sup>,  
Leopoldo Duailibe Nogueira Santos <sup>e</sup>,  
Paulo Müller Ramos <sup>a</sup> e Hélio Amante Miot <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Ambulatório de Tricoses, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

<sup>b</sup> Ambulatório de Tricologia, Hospital Regional da Asa Norte, Brasília, DF, Brasil

<sup>c</sup> Ambulatório de Tricologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>d</sup> Centro de Estudos do Cabelo, Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>e</sup> Ambulatório de Alopecias, Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

\* Autor para correspondência.

E-mail: heliomiot@gmail.com (H.A. Miot).

Recebido em 28 de novembro de 2024; aceito em 23 de janeiro de 2025



SOCIETATE BRASILEIRA  
DE DERMATOLOGIA

# Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br



## CARTAS - INVESTIGAÇÃO

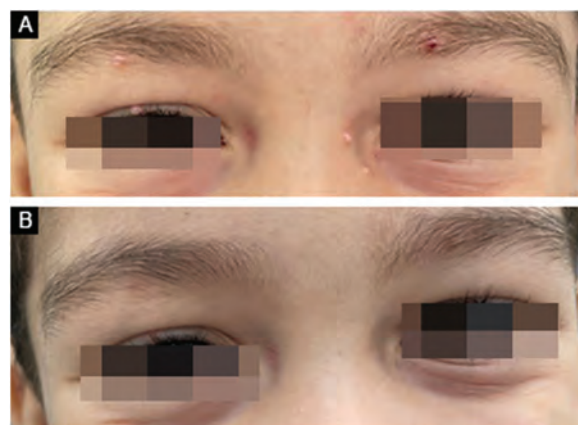
### Uso de imiquimode no tratamento de 21 pacientes com molusco contagioso: melhores resultados em áreas selecionadas<sup>☆,☆☆</sup>



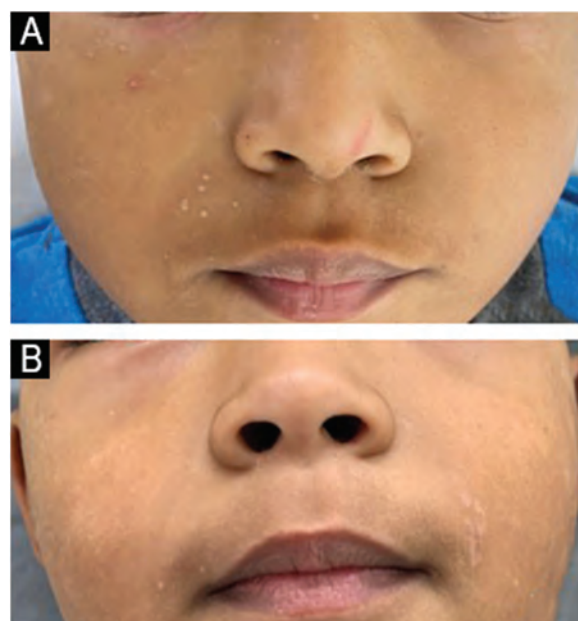
Prezador Editor,

Existem diversas opções terapêuticas para o molusco contagioso (MC), incluindo tratamentos físicos (eletrocauterização, curetagem, crioterapia), químicos (hidróxido de potássio, imiquimode [IMQ]) e até mesmo a espera pela resolução espontânea.<sup>1-4</sup> O IMQ é imunomodulador tópico que atua estimulando as vias imunes inatas e adaptativas; inicialmente aprovado para o tratamento de verrugas anogenitais, ceratose actínica e carcinoma basocelular superficial. Existem outras indicações *off-label* tanto em doenças dermatológicas benignas quanto malignas em virtude de seus potenciais efeitos antivirais, antitumorais e imunorreguladores.<sup>5,6</sup>

Foi realizado estudo retrospectivo analisando prontuários de pacientes com MC atendidos em uma clínica de dermatologia de hospital terciário público de São Paulo, Brasil, no período de março de 2016 a março de 2024, avaliando: (i) o número de pacientes tratados com IMQ, (ii) resposta terapêutica e (iii) efeitos colaterais apresentados. Dos 1.256 pacientes atendidos em oito anos, o IMQ foi indicado em apenas 21 (tabela 1). A proporção entre os sexos foi semelhante (11 mulheres, 10 homens); apenas três (14,28%) tinham mais de 18 anos. As lesões tratadas localizavam-se na face (oito; 38,09%) ou na região anogenital (13; 61,91%); todos os pacientes utilizaram dosagem semelhante ao tratamento de verrugas anogenitais (três vezes por semana), por um período de quatro a 33 semanas. Quanto à resposta terapêutica, 15 pacientes apresentaram resolução completa (figs. 1-3), três apresentaram resposta parcial e outros três não apresentaram resposta. Os pacientes sem resposta usaram o



**Figura 1** Paciente com molusco contagioso ao redor dos olhos tratado com imiquimode. (A) Antes do tratamento. (B) Resultado clínico após quatro semanas.



**Figura 2** Paciente com molusco contagioso no lado direito da face tratado com imiquimode. (A) Antes do tratamento. (B) Resultado clínico após 28 semanas.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501142>

☆ Como citar este artigo: Veasey JV, Souza BC, Shida RN, Valinoto GC. Use of imiquimod in 21 patients with molluscum contagiosum: better results in specific areas. *An Bras Dermatol.* 2025;100:501142.

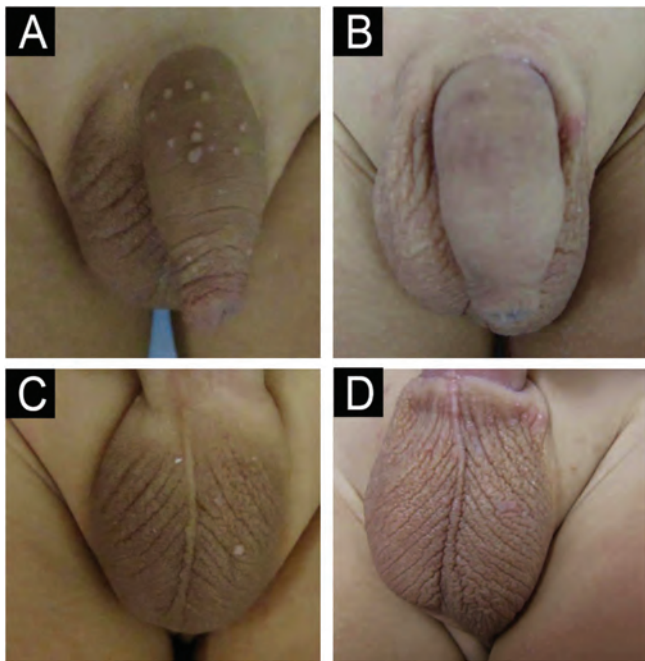
☆☆ Trabalho realizado na Clínica de Dermatologia, Hospital da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.



**Tabela 1** Características dos 21 pacientes com molusco contagioso tratados com imiquimode

Paciente	Sexo	Idade	Localização	Duração do tratamento (semanas) <sup>a</sup>	Resposta ao tratamento	Efeitos adversos
1	Feminino	4	Genital	8	Parcial	—
2	Feminino	11	Genital	4	Total	—
3	Masculino	5	Face	4	Total	—
4	Masculino	5	Face	28	Total	—
5	Feminino	5	Face	20	Total	—
6	Masculino	8	Face	8	Total	Eritema
7	Feminino	12	Face	4	Ausente	—
8	Masculino	55	Genital	8	Total	—
9	Feminino	21	Anal	4	Ausente	Infecção bacteriana
10	Feminino	48	Genital	4	Parcial	—
11	Masculino	8	Face	8	Total	—
12	Masculino	5	Face	4	Total	—
13	Masculino	6	Face	4	Parcial	—
14	Masculino	8	Genital	4	Total	Eritema
15	Masculino	6	Genital	4	Ausente	—
16	Feminino	3	Anal	16	Total	—
17	Masculino	4	Genital	12	Total	—
18	Feminino	7	Anal	33	Total	—
19	Feminino	5	Anal	8	Total	Infecção bacteriana
20	Feminino	3	Anal	28	Total	—
21	Feminino	7	Anal	4	Total	Eritema

<sup>a</sup> Todos os pacientes utilizaram imiquimode três vezes por semana; (—) Ausente.



**Figura 3** Paciente com molusco contagioso na região genital tratado com imiquimode. (A-B) Antes do tratamento. (C-D) Resultado clínico após 12 semanas.

produto por quatro semanas; aqueles com resposta parcial, por quatro a oito semanas; todos os pacientes com resposta completa usaram o produto por oito semanas ou mais.

Dado o número de pacientes atendidos no período analisado, fica claro que o IMQ não é o tratamento de primeira escolha na instituição onde o estudo foi realizado. Um dos motivos é pelo fato de o estudo ter sido realizado em hospital público que não fornece IMQ gratuitamente aos pacientes, e poucos deles têm condições de arcar com o alto custo do medicamento. Outro motivo é pelo medicamento ter sido prescrito apenas para pacientes imunocompetentes e sem comorbidades, característica rara dos atendidos em hospital público terciário. Essa baixa prescrição de IMQ para MC é compatível com dados publicados nos Estados Unidos, onde a taxa de prescrição de IMQ entre 6,4 milhões de consultas para MC foi de apenas 7,0%.<sup>7</sup>

No entanto, é importante lembrar que a remoção de MC na face ou na região anogenital, baseada em métodos físicos como a curetagem, também é desafiadora. Esses procedimentos podem causar impacto físico e emocional, principalmente em pacientes menores de idade. Assim, uma opção terapêutica tópica domiciliar, como o uso do IMQ, torna-se valiosa tanto para pacientes quanto para médicos.

O uso do IMQ o tratamento do MC é amplamente discutido na literatura científica, mas ainda sem consenso sobre sua indicação. Estudos prévios apresentam divergências: enquanto alguns autores relatam resultados favoráveis com o uso do IMQ, demonstrando eficácia em casos selecionados,<sup>2,3,7</sup> outros questionam a real efetividade do medicamento, afirmando que não existem ensaios clínicos randomizados suficientes para sustentá-lo como tratamento eficaz para MC, especialmente quando comparado a métodos convencionais, como a curetagem.<sup>8-11</sup> Esses estudos contrários argumentam que, em ensaios envolvendo 470 crianças de 2 a 12 anos, a aplicação do IMQ três

vezes por semana, por até 16 semanas, não resultou em diferença significativa em comparação com os grupos controle, com taxas de resolução completa de 24% (52/217) e 26% (28/106), respectivamente. Observações semelhantes foram feitas em outro estudo, no qual a taxa de resolução foi de 24% (60/253) no grupo tratado, contra 28% (35/126) no grupo controle.<sup>4,8-11</sup> No entanto, vale ressaltar que esses estudos não avaliaram a eficácia do IMQ em regiões anatômicas específicas, como a face e a área anogenital, o que pode influenciar as conclusões gerais. No presente estudo, ao focarmos em lesões localizadas em áreas com pele fina, observamos taxa de cura completa de 71,42% (15/21) dos pacientes, com 73,33% (11/15) desses casos alcançando a cura em até 16 semanas.

No entanto, a casuística limitada deve ser levada em consideração, pois o pequeno número de pacientes tratados influencia as taxas de sucesso. Além disso, em quatro casos com resposta positiva após 16 semanas de tratamento é importante considerar a possibilidade de involução espontânea das lesões, um fenômeno observado em MC. Por fim, um dos pacientes necessitou de 28 semanas (sete meses) de tratamento, reforçando a importância do tempo de uso para o sucesso terapêutico.

A escolha criteriosa dos pacientes e das lesões a serem tratadas com IMQ foi fundamental para os resultados positivos observados neste estudo. Foram tratadas apenas lesões localizadas em pequenas áreas da face e região anogenital, onde a pele é mais fina, o que pode ter favorecido a absorção do produto e a ativação do sistema imunológico local, contribuindo para a eficácia do tratamento. Além disso, o perfil dos pacientes selecionados - imunocompetentes e sem comorbidades - também parece ter sido determinante para o sucesso terapêutico, visto que esses pacientes respondem melhor ao estímulo imunológico proporcionado pelo IMQ. Esses fatores podem explicar a taxa de cura completa observada em 71,42% (15/21) dos casos, resultado mais eficaz do que o relatado em estudos anteriores. Farhangian et al.<sup>7</sup> também destacam que, embora alguns estudos mostrem eficácia limitada, o uso do IMQ pode ser benéfico em doenças localizadas, especialmente em áreas de pele fina, reforçando os resultados observados no presente estudo. Portanto, a escolha do paciente e da lesão adequada, aliada à aplicação em áreas com características que favorecem a absorção do medicamento, parece ser essencial para o sucesso do tratamento com IMQ no MC.

Em relação à segurança do IMQ, cinco pacientes (23,8%) apresentaram efeitos colaterais leves, como eritema (três casos) e impetigo (dois casos). Todos os efeitos adversos foram rapidamente resolvidos com a suspensão temporária do medicamento e, nos casos de impetiginização, um breve curso de antibioticoterapia tópica foi suficiente para controle. Esses eventos são condizentes com os achados da literatura, que geralmente apontam para perfil de segurança favorável quando utilizado em áreas limitadas e em doses adequadas. Embora raros, eventos adversos mais graves, como leucopenia ou síndrome de Stevens-Johnson, foram descritos em outros estudos, mas não foram observados neste grupo de pacientes, reforçando a segurança relativa do tratamento em populações selecionadas e bem monitoradas.<sup>3,4,12</sup>

O tratamento do MC é desafiador. Apesar de ser lesão benigna, é doença infecciosa de fácil transmissão, que causa

impacto psicológico nos pacientes e em seus familiares, que buscam uma resolução rápida, eficaz e com poucos efeitos colaterais. Embora o IMQ não seja o tratamento de primeira escolha na prática clínica, é possível que seu uso em pacientes imunocompetentes com MC localizados em regiões onde o epitélio é mais fino traga melhores taxas de cura. É importante ressaltar que, assim como todos os outros tratamentos, o uso do IMQ pode levar a efeitos colaterais, a maioria deles leves e reversíveis.

## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

Bruna Cavaleiro de Macedo Souza: Concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; 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.

Rebeca Naomi Shida: Concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; 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.

John Verrinder Veasey: Concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; 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.





Guilherme Camargo Julio Valinoto: Concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; 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

1. van der Wouden JC, van der Sande R, Kruithof EJ, Sollie A, van Suijlekom-Smit LW, Koning S. Interventions for cuta-

- neous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD004767.
2. Edwards S, Boffa MJ, Janier M, Calzavara-Pinton P, Rovati C, Salavastri CM, et al. 2020 European guideline on the management of genital molluscum contagiosum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:17–26.
  3. Chao YC, Ko MJ, Tsai WC, Hsu LY, Wu HY. Comparative efficacy of treatments for molluscum contagiosum: a systematic review and network meta-analysis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023;21:587–97.
  4. DiBiagio JR, Pyle T, Green JJ. Reviewing the use of imiquimod for molluscum contagiosum. *Dermatol Online J*. 2018;24, 13030/qt3b4606qt.
  5. Hanna E, Abadi R, Abbas O. Imiquimod in dermatology: an overview. *Int J Dermatol*. 2016;55:831–44.
  6. Zhang X, Xie Y, Wang L. Rare cutaneous side effects of imiquimod: a review on its mechanisms, diagnosis, and management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13:1909–34.
  7. Farhangian ME, Huang KE, Feldman SR, Fleischer AB Jr. Treatment of molluscum contagiosum with imiquimod in the United States: a retrospective cross-sectional study. *Pediatr Dermatol*. 2016;33:227–8.
  8. Katz KA. Imiquimod is not an effective drug for molluscum contagiosum. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:372–3.
  9. Katz KA, Dermatologists. imiquimod, and treatment of molluscum contagiosum in children: righting wrongs. *JAMA Dermatol*. 2015;151:125–6.
  10. Katz KA, Williams HC, van der Wouden JC. Imiquimod cream for molluscum contagiosum: neither safe nor effective. *Pediatr Dermatol*. 2018;35:282–3.
  11. Katz KA. Unethical use of imiquimod as a comparator group in a randomized clinical trial of children with molluscum contagiosum. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:e113.
  12. Phan S, Wyant C, Huynh C, Joaquin C, Hassan O. Efficacy of topical treatments for molluscum contagiosum in randomized controlled trials. *Clin Dermatol*. 2021;39:1005–13.
- John Verrinder Veasey <sup>a,b</sup>,  
 Bruna Cavaleiro de Macedo Souza <sup>a,\*</sup>,  
 Rebeca Naomi Shida <sup>a</sup>  
 e Guilherme Camargo Julio Valinoto <sup>a,b</sup>
- <sup>a</sup> *Clínica de Dermatologia, Hospital da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*  
<sup>b</sup> *Disciplina de Dermatologia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*
- \* Autor para correspondência.  
 E-mail: brunacdms@gmail.com (B.C. Souza).
- Recebido em 1 de julho de 2024; aceito em 24 de novembro de 2024



## CARTAS - INVESTIGAÇÃO

### Utilizando ChatGPT 4.0 para diagnóstico em Dermatologia: análise de desempenho em casos clínicos dos Anais Brasileiros de Dermatologia<sup>☆,☆☆</sup>



Prezado Editor,

A inteligência artificial (IA) tem se tornado tema de crescente interesse nas pesquisas médicas, e vem sendo cada vez mais aplicada na Dermatologia. Um dos principais ramos da IA é o *Deep Learning*, tecnologia predominante no processamento de dados complexos e de alta dimensão.<sup>1</sup> O *Deep Learning* utiliza redes neurais artificiais que aprendem automaticamente as relações entre dados de entrada, como imagens, e saídas, como diagnósticos, sem necessidade de programação detalhada por humanos. Inspiradas no funcionamento do cérebro, as redes neurais ajustam a intensidade de suas conexões à medida que aprendem padrões essenciais, como características visuais, facilitando a previsão de resultados.<sup>2</sup>

Nesse contexto, o ChatGPT é um exemplo de modelo avançado de linguagem que utiliza técnicas de *Deep Learning*. Pertencente à série de modelos de transformadores de pré-treinamento generativo (GPT), desenvolvidos pela OpenAI, o ChatGPT destaca-se como um dos maiores modelos de linguagem disponíveis atualmente, com acesso público e gratuito desde 2023.<sup>3</sup>

O ChatGPT já foi testado em provas de título de diferentes especialidades médicas, como Oftalmologia (Canadá), Dermatologia (Reino Unido) e na prova de Título de Especialista em Dermatologia (TED) no Brasil.<sup>4,5</sup> No estudo que avaliou o ChatGPT no TED, a acurácia foi de 75,34%. Outro estudo no Reino Unido, com questões do *Specialty Certificate Examination in Dermatology*, obteve acurácia de 63,1% usando o ChatGPT 3.5, e 90,5% com o ChatGPT 4.0.<sup>6</sup>

Este estudo visa explorar a performance diagnóstica do ChatGPT em cenários clínicos dermatológicos publicados na seção "Qual o seu diagnóstico?" dos Anais Brasileiros de Dermatologia. Foi realizado estudo observacional retrospectivo para avaliar a performance do ChatGPT 4.0 em casos clínicos dermatológicos publicados entre 2019 e 2023. Foram incluídos casos com informações clínicas completas, imagens, exames laboratoriais, anatomopatológicos e imuno-histoquímicos, seguidos de perguntas com múltipla escolha. Casos sem múltipla escolha foram excluídos.

A interação com o ChatGPT 4.0 seguiu esta sequência: a) digitar "Gostaria que você respondesse o diagnóstico correto do caso clínico a seguir" e apertar Enter; b) colar o caso clínico completo, incluindo *upload* de imagens e legendas; c) colar a pergunta "Qual o seu diagnóstico" e as quatro alternativas, apertar Enter; d) aguardar a resposta da IA e compará-la com a dos autores de cada caso.

As respostas do ChatGPT 4.0 foram comparadas com a opção correta pré-definida nos ABD, categorizando-as como "corretas" ou "incorretas". Em seguida, os casos foram classificados de acordo com o método de diagnóstico (clínico, anatomopatológico, microbiológico). O desempenho da IA foi avaliado pela proporção de diagnósticos corretos em relação ao total de casos analisados.

Foram selecionados 25 casos, e a IA diagnosticou corretamente 21, resultando em acurácia de 84%. A figura 1 mostra o desempenho do ChatGPT categorizado por métodos diagnósticos, com melhor desempenho em casos resolvidos clinicamente ou por diagnóstico anatomopatológico e menor precisão nos que exigiam método microbiológico.

O estudo avaliou a performance do ChatGPT 4.0 em diagnósticos dermatológicos com múltipla escolha, com quatro opções pré-determinadas para cada caso clínico. Diferente de um teste de acurácia diagnóstica tradicional, em que a IA forneceria um diagnóstico aberto, aqui ela selecionou a opção correta entre alternativas limitadas. Isso não permite afirmar que a acurácia diagnóstica da IA foi testada, mas sim sua performance em um contexto específico.

Diversas barreiras para a aplicação da IA em Dermatologia são discutidas, incluindo problemas técnicos como a falta de generalização, padronização de imagens e a integração de dados clínicos complexos, além de questões éticas e regulatórias, como a aceitação da tecnologia e a responsabilidade legal em casos de erro.<sup>7</sup>

Os erros da IA no estudo estavam associados a diagnósticos envolvendo a integração de dados clínicos, anatomopatológicos e microbiológicos, sugerindo limitações da

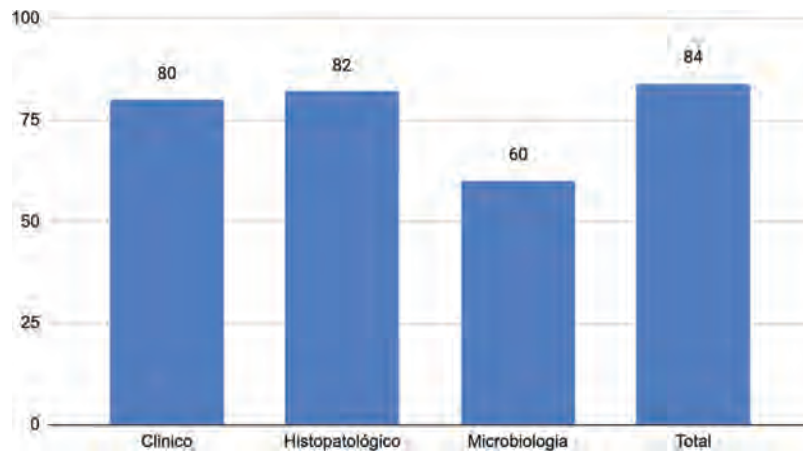
DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501143>

☆ Como citar este artigo: Pacheco MA, Martini APS. Using ChatGPT 4.0 for diagnosis in Dermatology: performance analysis in clinical cases from Anais Brasileiros de Dermatologia. *An Bras Dermatol*. 2025;100:501143.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.





**Figura 1** ChatGPT e Anais Brasileiros de Dermatologia: desempenho do ChatGPT em diferentes métodos diagnósticos.

IA na integração de diferentes fontes de informação em casos atípicos.

Portanto, a prática médica, especialmente em uma especialidade complexa como a Dermatologia, envolve contínuo processo de aprendizado e aprimoramento, tanto para profissionais humanos quanto para modelos de inteligência artificial.

### Suporte financeiro

Nenhum.

### Contribuição dos autores

Matheus Alves Pacheco: Concepção e o desenho do estudo; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante.

Athos Paulo Santos Martini: Redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante.

### Conflito de interesses

Nenhum.

### Referências

1. Esteva A, Robicquet A, Ramsundar B, Kuleshov V, DePristo M, Chou K, et al. A guide to deep learning in healthcare. *Nat Med*. 2019;25:24–9.

2. Young AT, Xiong M, Pfau J, Keiser MJ, Wei ML. Artificial intelligence in dermatology: a primer. *J Invest Dermatol*. 2020;140:1504–12.
3. Dave T, Athaluri AS, Singh S. ChatGPT in medicine: an overview of its applications, advantages, limitations, future prospects, and ethical considerations. *Front Artif Intell*. 2023;6:1169595.
4. Mihalache A, Popovic MM, Muni RH. Performance of an artificial intelligence chatbot in ophthalmic knowledge assessment. *JAMA Ophthalmol*. 2023;141:589–97.
5. Jabour TBF, Ribeiro JP, Júnior, Fernandes AC, Honorato CMA, Queiroz MCAP. ChatGPT: performance of artificial intelligence in the dermatology specialty certificate examination. *An Bras Dermatol*. 2024;99:277–9.
6. Passby L, Jenko N, Wernham A. Performance of ChatGPT on dermatology specialty certificate examination multiple choice questions. *Clin Exp Dermatol*. 2024;49:722–7.
7. Gomolin A, Netchiporouk E, Gniadecki R, Litvinov IV. Artificial intelligence applications in dermatology: where do we stand? *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:100.

Matheus Alves Pacheco \*  
e Athos Paulo Santos Martini

*Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil*

\* Autor para correspondência.

E-mail: matheusapd@gmail.com (M.A. Pacheco).

Recebido em 12 de outubro de 2024; aceito em 5 de dezembro de 2024



## CARTAS - CASO CLÍNICO

### Leucemia/linfoma de células T do adulto após dermatite infectiva em paciente com infecção por HTLV-1: relato de caso ☆☆☆



Prezado Editor,

O vírus linfotrófico T humano tipo 1 (HTLV-1) foi o primeiro retrovírus diretamente ligado ao desenvolvimento de câncer em humanos. Ele exibe tropismo de células T CD4+, resultando em aceleração do ciclo celular, formação de clones CD4+ e CD8+ imortais e resposta imune exagerada.<sup>1</sup> Estima-se que dez milhões de pessoas no mundo estejam infectadas com HTLV-1; o Brasil é o país endêmico com o maior número absoluto de indivíduos infectados (quase um milhão).<sup>2</sup> As doenças associadas ao HTLV-1 incluem leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA), mielopatia associada ao HTLV-1 (MAH), síndrome de Sjögren, uveíte, tireoidite, pneumonite, artrite, polimiosite, dermatite infectiva (DI), outras manifestações cutâneas, sintomas urinários, disfunção erétil e doença periodontal.<sup>3-5</sup> A DI pode estar associada à MAH em até 50% dos casos.<sup>6</sup>

A LLTA tem cinco formas clínicas: aguda, linfomatosa, crônica, latente e cutânea primária tumoral.<sup>7</sup> A DI é doença crônica recidivante que afeta crianças, com poucos relatos de doença de início tardio e casos raros que evoluem para LLTA.<sup>7</sup> Descreve-se um caso de DI de início adulto e LLTA.

Paciente do sexo feminino, de 71 anos, infectada com HTLV-1 há 22 anos, apresentou xerose e prurido generalizado em todo o corpo por 12 meses. Ela foi diagnosticada

com dermatite atópica e foi tratada sem sucesso com esteroides tópicos e sistêmicos por oito meses antes de ser avaliada no departamento. A paciente apresentava placas eritemato-exsudativas associadas à xerose nos membros (fig. 1A). Ela relatou perda ponderal e suores noturnos, mas nenhum sintoma neurológico. A biopsia de pele de uma placa exsudativa revelou hiperparaceratose, espongiose, exocitose de linfócitos e infiltrado perivascular superficial, e o diagnóstico de DI foi realizado. A paciente também apresentava múltiplas pápulas infiltradas e lesões purpúricas no tronco (fig. 1B-C); a histopatologia revelou infiltração por células T CD4+CD7 – atípicas, compatíveis com LLTA (fig. 2). A paciente não apresentava envolvimento de linfonodos ou vísceras. A carga proviral do HTLV-1 foi de 189 cópias/10<sup>4</sup> células mononucleares do sangue periférico (CMSP), e o ensaio de proliferação de células T revelou 1.243 contagens/minuto, dez vezes maior do que o controle negativo para HTLV-1. A imunofenotipagem mostrou intensidade reduzida de CD3 e 79% de células CD4+CD26 – anormais (fig. 3). A reação em cadeia da polimerase do gene do receptor de células Tγ rearranjado revelou expansão monoclonal de células T no sangue (fig. 4). Foi feito o diagnóstico de LLTA crônica desfavorável. A paciente recebeu betametasona intramuscular e anti-histamínicos orais com resposta parcial. Após a recorrência dos sintomas, foram iniciadas zidovudina (400 mg/dia) e pulsoterapia com metilprednisolona três vezes a cada 45 dias, resultando em melhora acentuada das lesões cutâneas de DI e LLTA e alterações sanguíneas. Durante o seguimento, a paciente desenvolveu envolvimento da medula óssea e veio a óbito após quatro anos do diagnóstico de DI e LLTA.

DI é a manifestação pediátrica primária em pacientes com HTLV-1 infectados verticalmente, e é rara em adultos.<sup>5,8</sup> A média de idade de início é de 2 anos, e sua prevalência diminui com a idade, provavelmente pela maturação do sistema imunológico.<sup>9</sup> As características clínicas compreendem erupções eritematosas-exsudativas crônicas que afetam o couro cabeludo, área retroauricular, pálpebras, pele do seio paranasal, axilas, pescoço e virilha.<sup>8</sup> As lesões são agravadas por superinfecções bacterianas, particularmente *Staphylococcus aureus* (SA) e *Streptococcus* beta-hemolítico (EBH).<sup>8</sup> Infecções não bacterianas também podem complicar a doença, como infecções cutâneas por dermatófitos ou *Candida* e escabiose.<sup>8</sup>

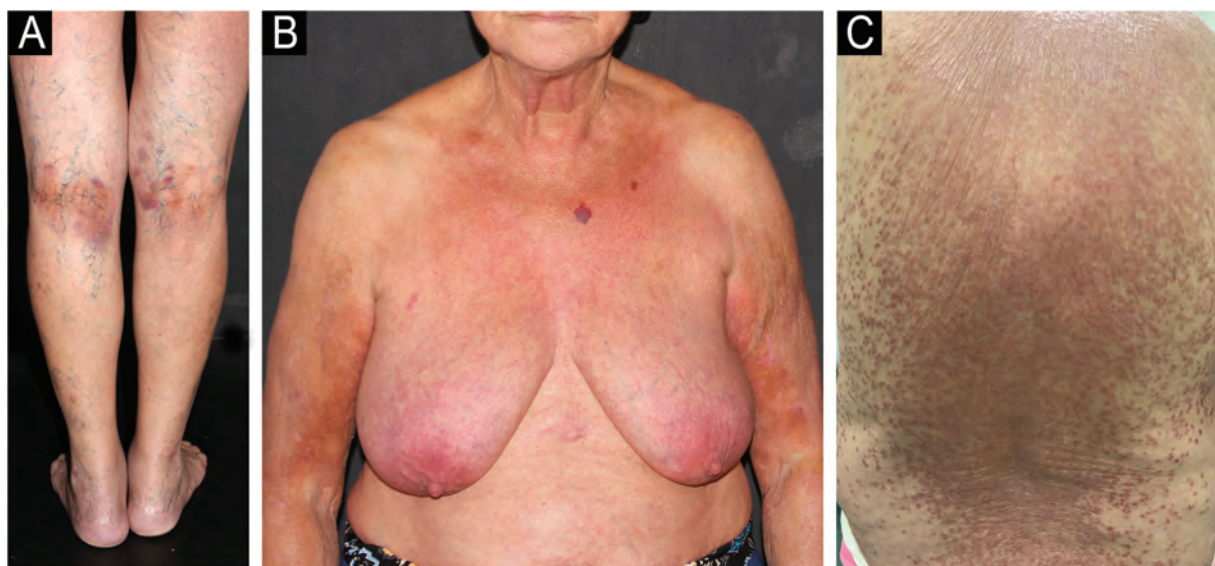
O desenvolvimento de DI tem sido associado ao aumento da carga viral, presença de anticorpos HTLV-1 e predisposição genética.<sup>8</sup> A possível patogênese seria a

DOI referente ao artigo:

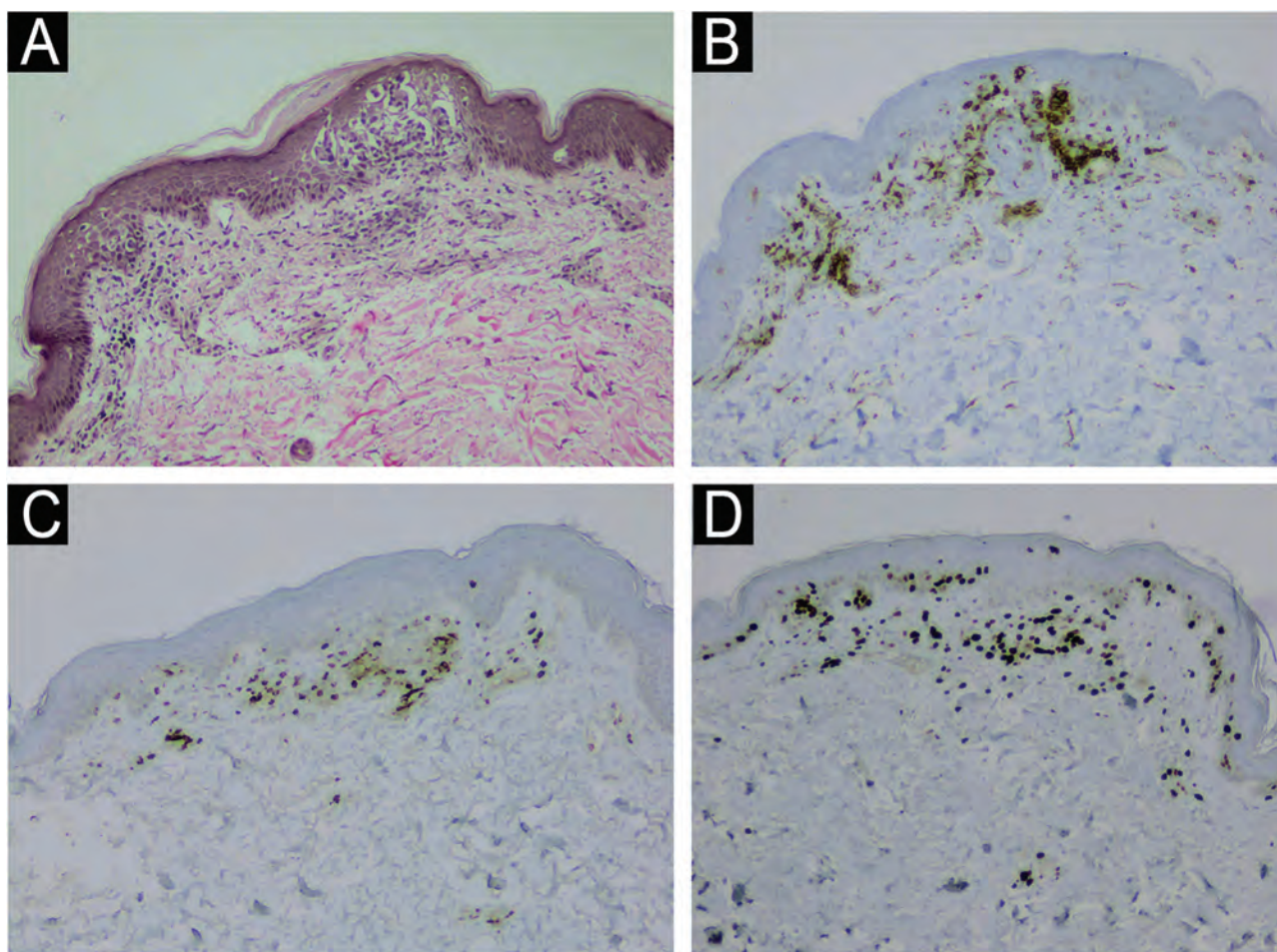
<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501151>

☆ Como citar este artigo: Miyashiro D, Assone T, Oliveira AC, Al-Sanabani SS, Sanches JA, Casseb J. Adult T-cell lymphoma/leukemia following Infective dermatitis in an adult with HTLV-1 infection: a case report. An Bras Dermatol. 2025;100:501151.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil; Laboratório de Investigação em Dermatologia e Imunodeficiências, Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil; Instituto de Doenças Infecciosas “Emílio Ribas”, São Paulo, SP, Brasil.

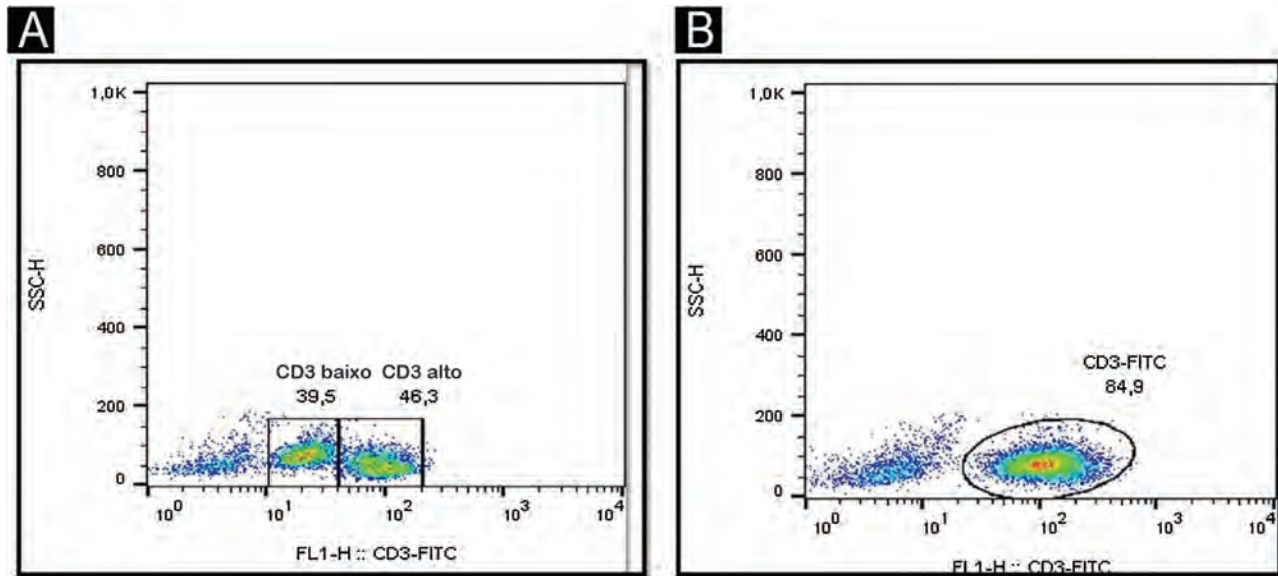


**Figura 1** (A) Placas eritematosas e purpúricas nas fossas poplíteas. (B) Erupção eritematosa difusa no tronco e membros superiores. (C) Múltiplas pápulas infiltradas no dorso.

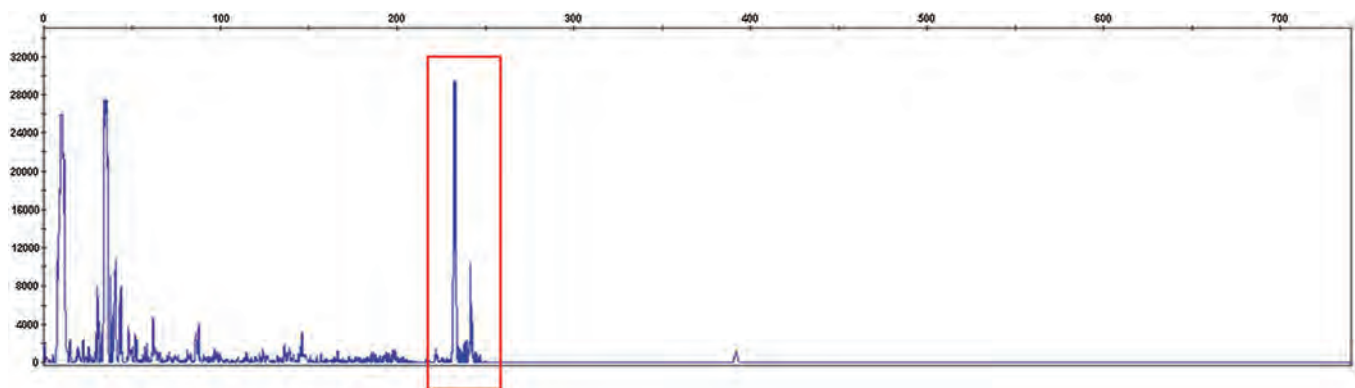


**Figura 2** Histologia da lesão de LLTA mostrando exocitose de linfócitos com agregados de células atípicas na epiderme e linfócitos atípicos perivascularares na derme superficial (A, Hematoxilina & eosina, 100 × ); positividade para CD4 (B, 100 × ); perda parcial de CD7 (C, 100 × ); Ki-67 de 60% (D, 100 × ).





**Figura 3** Imunofenotipagem de linfócitos no sangue periférico por citometria de fluxo mostrando menor intensidade de CD3 em células T anormais (A) em comparação com controle normal (B).



**Figura 4** Análise do rearranjo gênico do receptor de células T mostra monoclonalidade com dois rearranjos gênicos de tamanhos diferentes (caixa vermelha).

proteína tax codificada pelo HTLV-1, que transativa genes relacionados a citocinas inflamatórias (interferona- $\gamma$ , fator de necrose tumoral- $\alpha$ , interleucina-1 e interleucina-6).<sup>9</sup> Também foi sugerido que danos à barreira cutânea em virtude da desregulação da proteinase epidérmica relacionada ao HTLV-1 e infecção das células de Langerhans pelo HTLV-1 podem levar à modulação precária das respostas imunes na pele e ao aumento da taxa de infecção por SA e EBH.<sup>10</sup> Essa inflamação crônica pode induzir transformação maligna de células infectadas.<sup>7,8</sup> Entretanto, deve ser investigado mais profundamente se a DI na infância prevê risco maior de desenvolvimento de LLTA na idade adulta.

A antibioticoterapia prolongada é a melhor estratégia para o controle da DI. Neste caso, a paciente recebeu zidovudina, inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo, que é terapia eficaz para LLTA, pois exerce efeitos citostáticos ao encerrar a replicação do DNA.<sup>4</sup> Aventa-se a hipótese que a zidovudina possa diminuir a replicação do HTLV-1 na pele e reduzir os efeitos inflamatórios e o comprometimento imunológico da DI. Além disso, a pulsoterapia com esteroi-

des reduziu a inflamação cutânea, resultando em melhora significativa da DI e da LLTA.

### Suporte financeiro

Nenhum.

### Contribuição dos autores

Denis Miyashiro: 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; aprovação da versão final do manuscrito.

Tatiane Assone: 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; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Augusto César Penalva de Oliveira: Obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Sabri Saeed Mohammed Ahmed Al-Sanabani: 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; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

José Antonio Sanches: Elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito.

Jorge Casseb: 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; aprovação da versão final do manuscrito.

## Conflito de interesses







Nenhum.

## Agradecimento

O presente trabalho é em memória de HSM, a paciente que foi tratada na clínica.

## Referências

- Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980;77:7415–9.
- Rosadas CEMA, Utsch Gonçalves D, Caterino-de-Araujo A, Assone T, Ishak R. Coordenação-Geral de Vigilância das Infecções Sexualmente Transmissíveis (CGIST/DCCI/SVS). Prevalência da infecção por HTLV-1/2 no Brasil. *Boletim Epidemiológico*. SVS/MS;. 2020.
- Bangham CR, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15012.
- Okajima R, Oliveira AC, Smid J, Casseb J, Sanches JA Jr. High prevalence of skin disorders among HTLV-1 infected individuals independent of clinical status. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2546.
- Dantas L, Netto E, Glesby MJ, Carvalho EM, Machado P. Dermatological manifestations of individuals infected with human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Int J Dermatol*. 2014;53:1098–102.
- Souza LS, Silva TS, de Oliveira MFP, Farre L, Bittencourt AL. Clinicopathological aspects and proviral load of adulthood infective dermatitis associated with HTLV-1: comparison between juvenile and adulthood forms. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14:e0008241.
- Miyashiro D, Sanches JA. Cutaneous manifestations of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Semin Diagn Pathol*. 2020;37:81–91.
- Lee R, Schwartz RA. Human T-lymphotrophic virus type 1-associated infective dermatitis: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:152–60.
- Yasunaga J, Matsuoka M. Molecular mechanisms of HTLV-1 infection and pathogenesis. *Int J Hematol*. 2011;94:435–42.
- Nascimento MC, Primo J, Bittencourt A, Siqueira I, de Fátima Oliveira M, Meyer R, et al. Infective dermatitis has similar immunological features to human T lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clin Exp Immunol*. 2009;156:455–62.

Denis Miyashiro <sup>a,\*</sup>, Tatiane Assone <sup>b</sup>,  
Augusto César Penalva de Oliveira <sup>c</sup>,  
Sabri Saeed Mohammed Ahmed Al-Sanabani <sup>b</sup>,  
José Antonio Sanches <sup>a,b</sup> e Jorge Casseb <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Laboratório de Investigação em Dermatologia e Imunodeficiências, Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>c</sup> Instituto de Doenças Infecciosas "Emílio Ribas", São Paulo, SP, Brasil

\* Autor para correspondência.

E-mail: denisrmiyashiro@gmail.com (D. Miyashiro).

Recebido em 23 de outubro de 2024; aceito em 13 de dezembro de 2024

## CARTAS - CASO CLÍNICO

### Dermatose terra firma-forme exuberante em paciente idoso ☆,☆☆



Prezado Editor,

Dermatose terra firma-forme (DTFF), também conhecida como dermatose suja de Duncan, é condição adquirida benigna caracterizada por pápulas e placas ceratóticas, às vezes com aparência verrucosa e variando em cor de cinza, marrom a preto, sem sintomas associados.<sup>1-4</sup> As lesões geralmente formam padrão reticulado intercalado com áreas de pele normal, afetando mais comumente o pescoço, o tronco

e os tornozelos. O termo “terra firma” e “forme” tem origem no latim, significando “terra seca”, descrevendo a semelhança das lesões com torrões de areia.<sup>5-8</sup>

A etiologia da DTFF permanece obscura, com hipótese de maturação incompleta dos queratinócitos em associação com melanina e sebo na epiderme.<sup>1,3,7</sup> A DTFF afeta predominantemente crianças e adultos jovens, e o diagnóstico é tipicamente clínico.<sup>2,3,8</sup> A dermatoscopia pode auxiliar no diagnóstico, ao revelar escamas poligonais marrons dispostas em padrão de mosaico.<sup>6,8</sup> Um teste de fricção diagnóstico e terapêutico utilizando gaze embebida em álcool isopropílico a 70% é eficaz, enquanto banhos diários com sabão e esfoliação da pele são ineficazes.<sup>2,4,7,8</sup> Embora não seja obrigatório, o exame histopatológico pode mostrar hiperce-



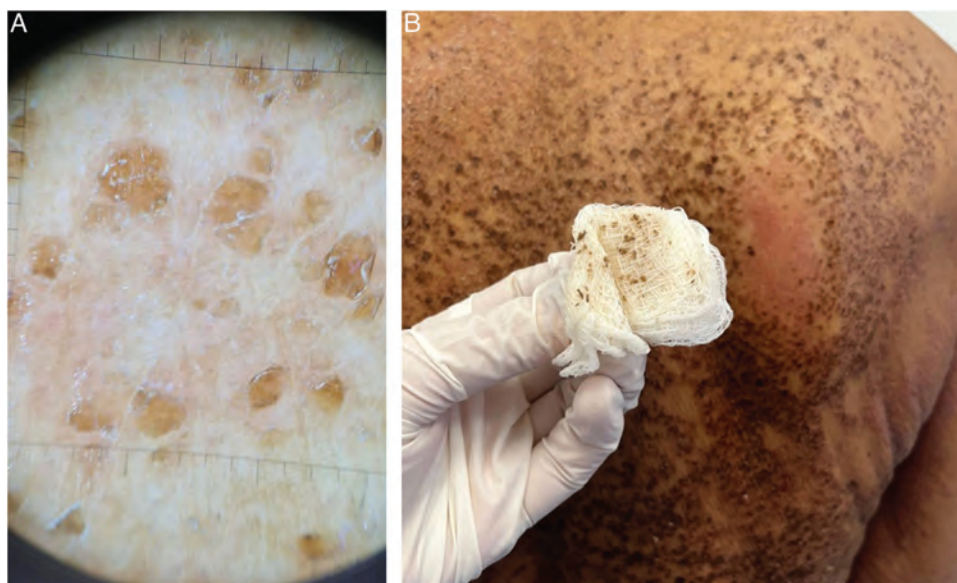
**Figura 1** Apresentação clínica da dermatose terra firma-forme.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501131>

☆ Como citar este artigo: Campos MS, Fukuma LO, Delgado JC, Criado PR, Prigenzi KCK, Dinato SLM. Exuberant terra firma-forme dermatosis in an elderly patient. An Bras Dermatol. 2025;100:501131.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Centro Universitário Lusíada, São Paulo, SP, Brasil.



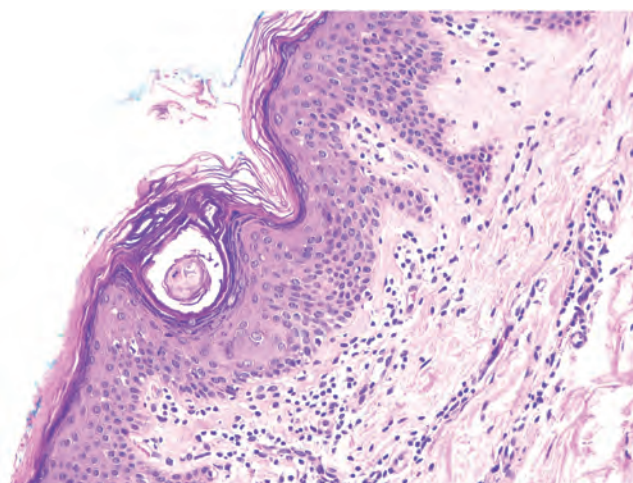
**Figura 2** Dermatose terra firma-forme - A) exame dermatoscópico e B) teste de fricção utilizando álcool isopropílico 70%.

ratose lamelar com áreas focais de ortoceratose espiral e compacta, juntamente com acantose e papilomatose.<sup>1,5,6</sup>

A semelhança clínica com sujeira faz da dermatose neglecta um diagnóstico diferencial primário. Outros diagnósticos diferenciais incluem acantose nigricans, papilomatose de Gougerot-Carteaud reticulada e confluyente, nevo epidérmico e ceratose seborreica.<sup>1,3</sup>

Paciente do sexo feminino, de 68 anos, parda, hipertensa e diabética, procurou atendimento dermatológico em virtude de lesões hipercrômicas cobrindo a maior parte da pele, acompanhadas de prurido leve que pioraram progressivamente ao longo de quatro anos, causando desconforto estético. A paciente relatou banhos diários e uso esporádico de esponjas. Ao exame dermatológico, apresentava múltiplas pápulas planas com escamas aderentes medindo 1 a 4 mm de diâmetro e placas marrom-escuras agrupadas difusamente no tronco, região flexora dos braços, parte interna das coxas e fossa poplíteia (fig. 1). O exame dermatoscópico revelou escamas poligonais agrupadas (fig. 2). Um teste de fricção utilizando gaze embebida em álcool isopropílico a 70% resultou no descolamento de escamas e clareamento da lesão (material suplementar – vídeo; fig. 2). A histopatologia mostrou áreas de hiperqueratose ortoceratótica com formações espirais intracorneanas, hipogranulose, acantose leve e papilomatose leve focal; foi encontrado infiltrado linfo-histiocítico discreto ao redor dos capilares superficiais na derme (fig. 3).

Apesar de a DTFF afetar predominantemente crianças e adultos jovens, sua consideração em pacientes idosos é crucial.<sup>2,3,7,8</sup> Pacientes com lesões extensas devem ser alertados sobre o risco de intoxicação alcoólica pela aplicação de álcool isopropílico a 70% na pele, o que pode levar a sintomas que variam de sonolência e letargia a irritação da membrana mucosa e depressão respiratória.<sup>6</sup> O uso de hidratante é recomendado para prevenir a xerose cutânea.<sup>1,3,6</sup> Ácido salicílico e outros ceratolíticos podem auxiliar na remoção das escamas, enquanto corticosteroides tópicos geralmente são ineficazes.<sup>2,6,8</sup> O reconhecimento clínico da



**Figura 3** Áreas de hiperqueratose ortoceratótica com formações espirais intracorneanas, hipogranulose, acantose leve e papilomatose focal leve (Hematoxilina & eosina, 40×).

DTFF pode evitar custos desnecessários de testes adicionais e tentativas malsucedidas de limpeza da pele.<sup>3,6,7</sup>

### Suporte financeiro

Nenhum.

### Contribuição dos autores

Marinna Sampaio Campos: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito e revisão crítica de conteúdo intelectual importante; revisão crítica da literatura.

Loanda Oliveira Fukuma: Elaboração e redação do manuscrito; análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.



Juliana Carvalho Delgado: Análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura.

Paulo Ricardo Criado: Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Karla Calaça Kabbach Prigenzi: Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Sandra Lopes Mattos Dinato: Revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.







## Conflito de interesses

Nenhum.

## Apêndice. Material suplementar

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em doi:10.1016/j.abdp.2025.501131.

## Referências

1. Erkek E, Şahin S, Çetin ED, Sezer E. Terra firma-forme dermatosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78:358–60.
  2. Ashique KT, Kaliyadan F, Goyal T. Terra firma-forme dermatosis: report of a series of 11 cases and a brief review of the literature. *Int J Dermatol.* 2016;55:769–74.
  3. Greywal T, Cohen PR. Terra firma-forme dermatosis: a report of ten individuals with Duncan's dirty dermatosis and literature review. *Dermatol Pract Concept.* 2015;5:29–33.
  4. Berk DR. Terra firma-forme dermatosis: a retrospective review of 31 patients. *Pediatr Dermatol.* 2012;29:297–300.
  5. Dalton SR, Pride H. The histopathology of terra firma-forme dermatosis. *J Cutan Pathol.* 2011;38:537–9.
  6. Badaró BA, Diniz LM, Nogueira PSE. Terra firma-forme dermatosis: an underdiagnosed condition. *An Bras Dermatol.* 2020;95:397–9.
  7. Almarcha TA, Tormo JG, Ruiz MJ, Nso-Roca AP. Dermatitis terra firma-forme. *Rev Chil Pediatr.* 2017;88:827.
  8. Fernández-Crehuet P, Ruiz-Villaverde R. Terra firma-forme dermatosis. *CMAJ.* 2016;188:285.
- Marinna Sampaio Campos , Loanda Oliveira Fukuma ,  
Juliana Carvalho Delgado , Paulo Ricardo Criado \*,  
Karla Calaça Kabbach Prigenzi ,  
e Sandra Lopes Mattos e Dinato 
- Departamento de Dermatologia, Centro Universitário Lusíada, São Paulo, SP, Brasil*
- \* Autor para correspondência.  
E-mail: prcriado@uol.com.br (P.R. Criado).
- Recebido em 18 de julho de 2024; aceito em 28 de agosto de 2024





SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE DERMATOLOGIA

# Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br



## CARTAS - CASO CLÍNICO

### Mutações heterozigóticas de FGF22 e mosaico de FGFR2 em nevo acneiforme de Munro: estudo de caso☆☆



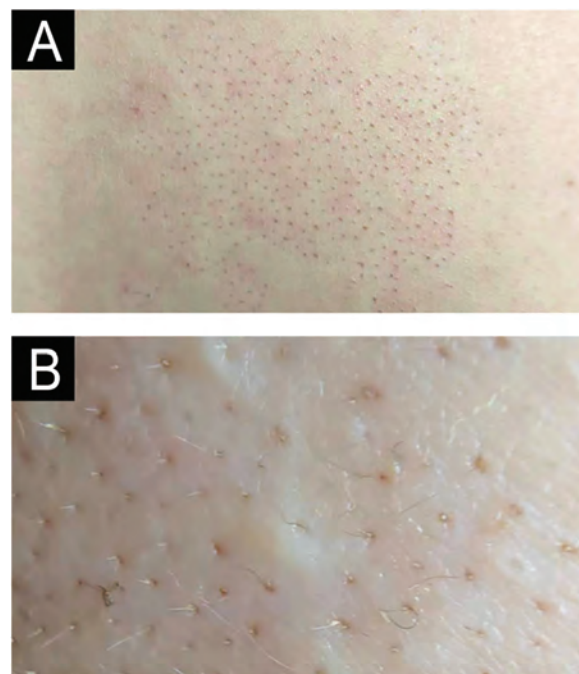
Prezado Editor,

O nevo acneiforme de Munro, também conhecido como nevo comedônico (MIM 617025), é anomalia rara do desenvolvimento da unidade pilossebácea, classificada como um subtipo de nevo epidérmico. Estudos recentes implicaram vários genes em sua patogênese, incluindo *FGFR2*, *FGFR3* e *NEK9*. Aqui, relata-se um caso de nevo acneiforme de Munro associado a mutação heterozigótica de linhagem germinativa FGF22 (c.104A>G) e mutação somática de mosaico FGFR2 (c.755G>C).

A paciente do sexo feminino de 22 anos apresentava placa congênita assintomática no dorso que havia aumentado progressivamente (fig. 1A). O exame físico revelou mancha eritematosa de formato irregular com bordas bem demarcadas na região lombossacral direita. A lesão era cravejada de pápulas foliculares vermelho-escuras a pretas com pontas acuminadas (fig. 1B). Comedões e pelos terminais hipopigmentados eram evidentes na área afetada. A avaliação clínica abrangente não revelou anormalidades sistêmicas.

A histopatologia (fig. 2A) demonstrou acantose leve e hiperqueratose da epiderme (fig. 2B), hiperpigmentação focal da camada basal e hiperplasia do colágeno dérmico. Folículo piloso degenerativo com hiperplasia sebácea proeminente foi observado (fig. 2C), acompanhado por fibrose perifolicular leve e infiltrado linfocítico. A derme superficial exibia infiltração linfocítica perivascular esparsa.

A análise genética identificou mutação heterozigótica de linhagem germinativa em *FGF22* (rs574406266, c.104A>G, p.His35Arg) na pele lesional e no sangue periférico, com base no sequenciamento completo do exoma (WES, do inglês *whole exome sequencing*) do DNA extraído com o



**Figura 1** Aspecto clínico (A) e em detalhe (B) da lesão cutânea da paciente.

kit TIANamp Genomic DNA (DP304, TIANGEN, China). Além disso, mutação de mosaico somático em *FGFR2* (rs79184941, c.755G>C, p.Ser252Trp) foi detectada exclusivamente na pele afetada, com frequência de alelo variante de 17%, confirmada pelo sequenciamento de Sanger (fig. 3).

A análise de imunofluorescência (fig. 4) revelou distribuição desigual de células Ki-67-positivas na epiderme e glândulas sebáceas, com maior abundância em comparação com a pele de controle normal. A regulação positiva aberrante de CK6 e a regulação negativa de CK5 foram observadas na epiderme e nas células basais periféricas ao redor das glândulas sebáceas. Notavelmente, os queratinócitos basais e suprabasais demonstraram expressão aumentada e colocalizada de *FGF22* e *FGFR2*, como evidenciado por sinais intensos de fluorescência amarela. Em contraste, as glândulas sebáceas exibiram expressão de *FGFR2*, com expressão mínima de *FGF22*.

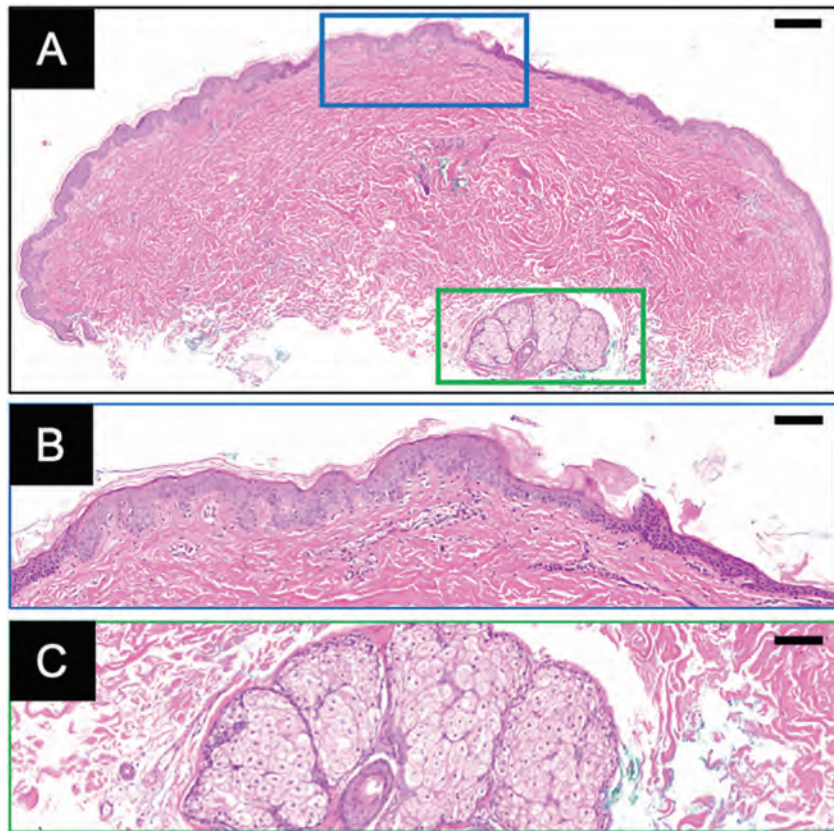
Mutações *FGFR2* ativadoras de mosaico cutâneo foram identificadas em vários casos de nevo comedônico, incluindo c.755G>C (p.Ser252Trp),<sup>1,2</sup> c.758C>G (p.Pro253Arg),<sup>3</sup> e

DOI referente ao artigo:

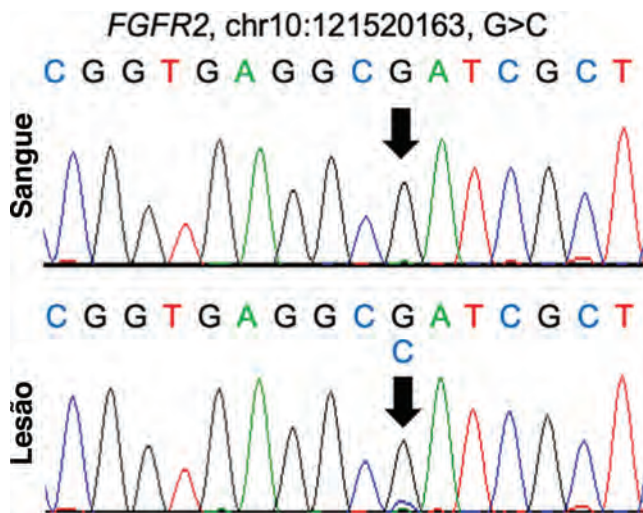
<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501141>

☆ Como citar este artigo: Sun J, Wang Y, Zhang L, Zhang C, Ma C. FGF22 heterozygous and FGFR2 mosaic mutations in Munro Acne Nevus: a case study. An Bras Dermatol. 2025;100:501141.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Peking University Third Hospital, Pequim, China.



**Figura 2** (A) Visão geral da histopatologia com coloração de Hematoxilina & eosina (H&E). (B–C) As caixas azul e verde representam as vistas ampliadas da epiderme e das glândulas sebáceas, respectivamente. Barra de escala: (A) 300  $\mu$ m; (B–C) 100  $\mu$ m.



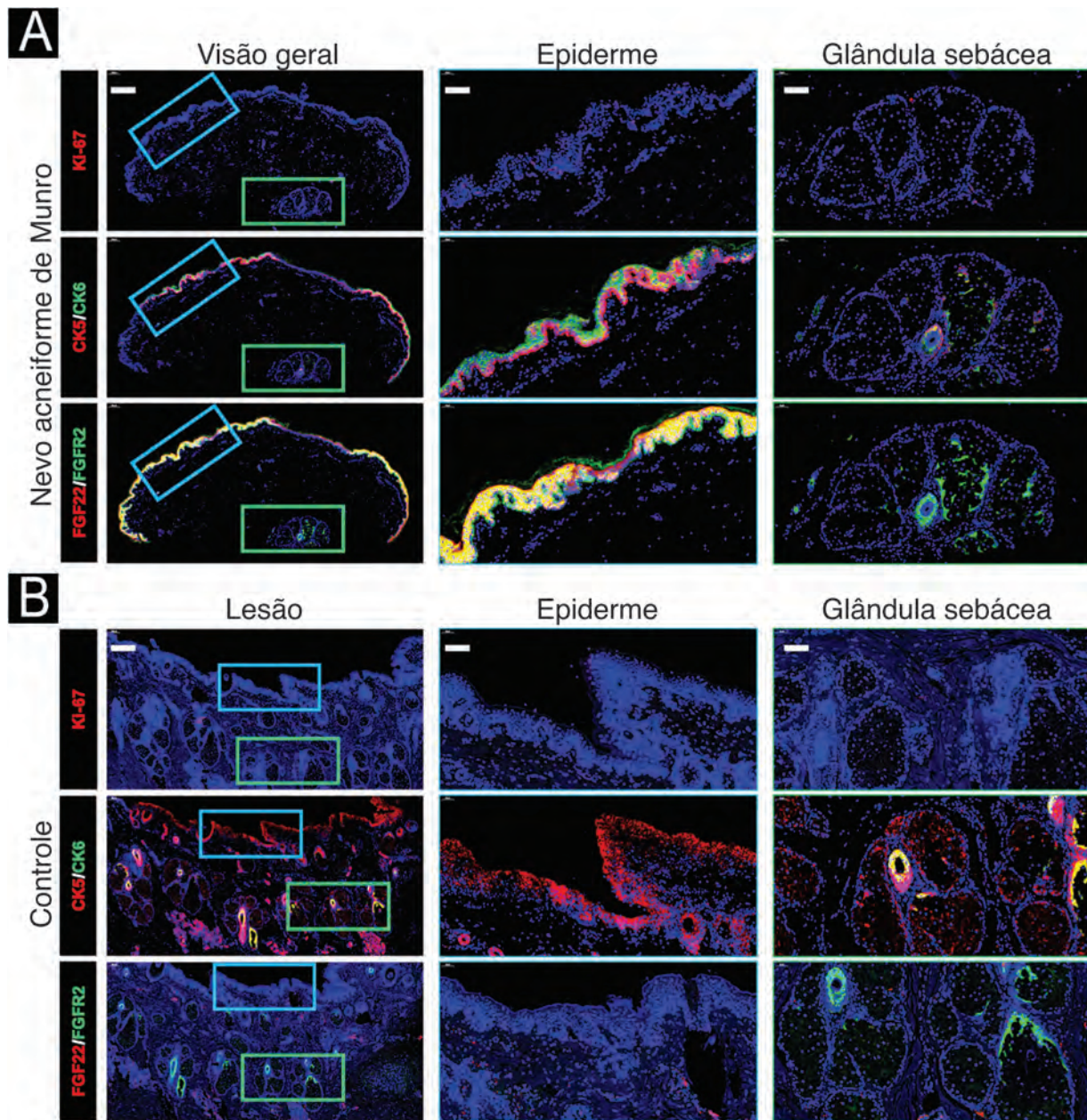
**Figura 3** Validação do sequenciamento de Sanger da mutação *FGFR2* identificada por WES no sangue periférico e tecido lesional da paciente.

c.1144T>C (p.Cys382Arg).<sup>4</sup> A síndrome de Apert também envolve mutações nesses locais do *FGFR2*, mas é tipicamente associada a acne extensa, juntamente com craniossinotose e sindactilia grave das mãos e pés.<sup>5</sup> As mutações p.Ser252Trp e p.Pro253Arg do *FGFR2* estão localizadas no domínio topológico extracelular, especificamente na região

de ligação entre os domínios semelhantes à imunoglobulina II e III. Essas mutações de ganho de função criam contatos FGF-FGFR adicionais não específicos, permitindo a ligação patológica de *FGFs* ao *FGFR2*. O presente caso relata pela primeira vez uma paciente chinesa com nevo acneiforme de Munro portadora da mutação *FGFR2* c.755G>C (p.Ser252Trp). Curiosamente, essa mutação específica foi associada a diversos fenótipos: Larsabal et al.<sup>1</sup> descreveram acantose nigricans nevoide com espessamento localizado da pele e hiperpigmentação, enquanto Melnik et al.<sup>2</sup> relataram pápulas e pústulas inflamatórias com hipopigmentação. Em comparação, o presente caso exibiu lesões cutâneas relativamente mais brandas em comparação a esses dois casos.

O *FGF22* é potente ativador do *FGFR2* na pele, ligando-se ao *FGFR2* IgIIIc. A mutação p.His35Arg (c.104A>G) do *FGF22* é nova no nevo epidérmico e permanece amplamente não caracterizada (escore SIFT = 0,001; escore HVAR do Polyphen2 = 0,998). O His35 é proximal à região do peptídeo sinal N-terminal, sugerindo que a mutação p.His35Arg possa afetar a secreção do *FGF22* e a localização extracelular. No presente caso, *FGFR2* e *FGF22* estavam claramente colocalizados na epiderme, sugerindo potencial interação ligante-receptor *in situ*. Juntamente com o aumento da expressão de CK6 e Ki-67 nessa área, isso indica que a estratificação epidérmica interrompida e a proliferação anormal de queratinócitos podem estar associadas à sinalização *FGF22/FGFR2*. Propõe-se um modelo em que o *FGF22* mutante atue como ligante hiperativo





**Figura 4** Coloração de imunofluorescência da biópsia lesional (A) e controle saudável (B). Na pele lesional (A), a distribuição desigual de células Ki-67-positivas foi observada na epiderme, os queratinócitos basais e suprabasais demonstraram expressão aumentada e colocalizada de *FGF22* e *FGFR2*, como evidenciado por sinais intensos de fluorescência amarela. Barra de escala: 200 m para visão geral; 50 m para epiderme e glândulas sebáceas.

para ativação constitutiva do *FGFR2*, resultando em ativação sustentada dessas vias e glândulas sebáceas, com maior abundância em comparação à pele de controle normal. O CK6 estava regulado positivamente e o CK5 regulado negativamente na epiderme e nas células basais periféricas das glândulas sebáceas. Os queratinócitos basais e suprabasais mostraram expressão aumentada e colocalizada de *FGF22* e *FGFR2*. Em contraste, as glândulas sebáceas exibiram expressão de *FGFR2*, mas *FGF22* mínimo. Na pele controle saudável, havia presença mínima de células Ki-67-positivas ou CK6 na epiderme e glândulas sebáceas. CK5

foi expresso na epiderme e células basais periféricas das glândulas sebáceas. Queratinócitos basais e suprabasais não exibiram expressão de *FGF22* ou *FGFR2*. Nas células basais periféricas das glândulas sebáceas, a expressão de *FGFR2* foi observada, com *FGF22* ausente.

### Suporte financeiro

Nenhum

## Contribuição dos autores

Jiachen Sun: Realizou os experimentos e análise de dados, elaboração e redação do manuscrito e revisou criticamente o manuscrito.

Yimeng Wang: Realizou os experimentos e análise de dados, elaboração e redação do manuscrito e revisou criticamente o manuscrito.

Lihua Zhang: Realizou os experimentos e análise de dados, elaboração e redação do manuscrito, forneceu a análise patológica e revisou criticamente o manuscrito.

Chunlei Zhang: Concepção do estudo e projetou os experimentos; revisou criticamente o manuscrito.

Chuan Ma: Concepção do estudo e projetou os experimentos; revisou criticamente o manuscrito.

## Conflito de interesses

Nenhum.

## Agradecimentos

Os autores expressam sua sincera gratidão à paciente por sua participação e consentimento neste estudo.

## Referências

1. Larsabal M, Cogrel O, Caumont C, Jegou MH, Taieb A, Morice-Picard F. Mosaic mutations in FGFR3 and FGFR2 are associated

with naevoid acanthosis nigricans or RAVEN (round and velvety epidermal naevus). *Br J Dermatol.* 2019;180:201–2.

2. Melnik BC, Vakilzadeh F, Aslanidis C, Schmitz G. Unilateral segmental acneiform naevus: a model disorder towards understanding fibroblast growth factor receptor 2 function in acne? *Br J Dermatol.* 2008;158:1397–9.
3. Xie Y, Liu B, Wu Z. Segmental hypopigmented acneiform nevus with FGFR2 gene mutation. *An Bras Dermatol.* 2023;98:710–2.
4. Kuentz P, Freitag S, Gonzales M, Dhombres F, St-Onge J, Duffourd Y, et al. Mosaic-activating FGFR2 mutation in two fetuses with papillomatous pedunculated sebaceous naevus. *Br J Dermatol.* 2017;176:204–8.
5. Common JEA, Barker JN, van Steensel MAM. What does acne genetics teach us about disease pathogenesis? *Br J Dermatol.* 2019;181:665–76.

Jiachen Sun <sup>a</sup>, Yimeng Wang <sup>a</sup>, Lihua Zhang <sup>b</sup>, Chunlei Zhang <sup>a</sup> e Chuan Ma <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Dermatologia, Peking University Third Hospital, Pequim, China

<sup>b</sup> Departamento de Patologia, Fourth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Pequim, China

\* Autor para correspondência.

E-mail: cma\_2000@163.com (C. Ma).

Recebido em 30 de agosto de 2024; aceito em 6 de novembro de 2024



## CARTAS - CASO CLÍNICO

### Imunoglobulina endovenosa no tratamento do escleromixedema associado com gamopatia monoclonal<sup>☆,☆☆</sup>



Prezado Editor,

Escleromixedema é doença crônica do espectro das mucinoses cutâneas primárias que acomete adultos jovens de ambos os sexos.<sup>1</sup> Segundo Rongioletti et al.,<sup>2,3</sup> os critérios diagnósticos são: erupção cutânea papular generalizada e esclerodermiforme, depósito de mucina na derme superior, proliferação de fibroblastos e espessamento das fibras colágenas, gamopatia monoclonal (90% gamopatia monoclonal

de significado indeterminado [GMSI]) e função tireoidiana sem alterações.

Pode haver o envolvimento extracutâneo com alterações neurológicas, reumatológicas, cardiovasculares, gastrointestinais, respiratórias, renais e oculares. A "síndrome dermatoneuro" é complicação grave caracterizada por febre, crises epiléticas e coma. A taxa de mortalidade do escleromixedema chega a mais de 20%.<sup>1</sup>

A patogênese e o mecanismo de ação da imunoglobulina humana intravenosa (IGIV) nessa desordem ainda é motivo de discussão. Observou-se que o soro dos pacientes acometidos induz a proliferação de fibroblastos *in vitro* e que, após infusão de IGIV, há redução nos níveis de IL-17 e da expressão gênica de TGF- $\beta$ .<sup>4,5</sup>



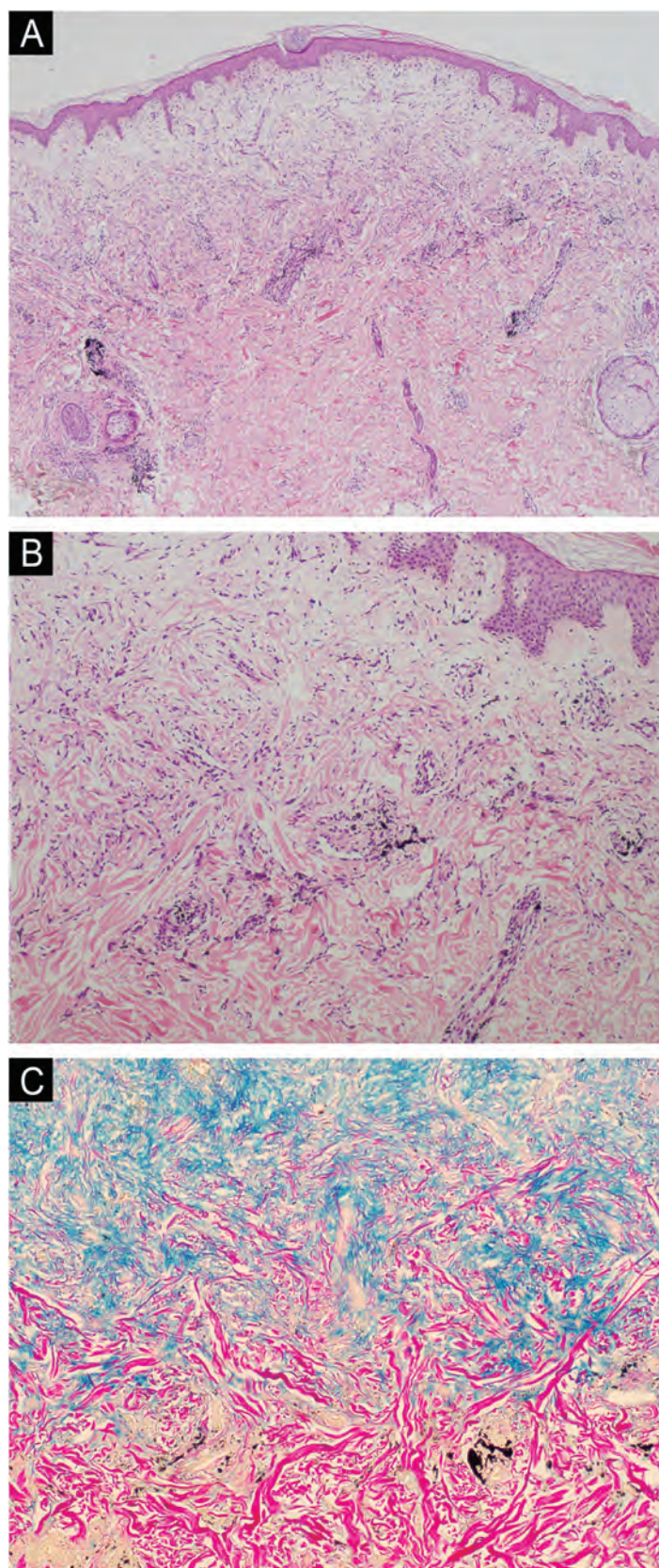
**Figura 1** Disposição linear das pápulas.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501149>

☆ Como citar este artigo: Perrella ACM, Michalany A, Pires MC, Lima CO. Intravenous immunoglobulin in the treatment of scleromyxedema associated with monoclonal gammopathy. An Bras Dermatol. 2025;100:501149.

☆☆ Trabalho realizado no Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos, Guarulhos, SP, Brasil.



**Figura 2** (A) Palidez da derme superficial (Hematoxilina & eosina, 40 $\times$ ). (B) Aumento do número de fibroblastos e espessamento das fibras colágenas na derme média (Hematoxilina & eosina, 100 $\times$ ). (C) Depósito de mucina (Ferro coloidal, 100 $\times$ ).





**Figura 3** Melhora da infiltração e diminuição das pápulas do dorso superior (A) antes do tratamento e (B) após o tratamento.



**Figura 4** Melhora da infiltração da face em perfil (A) antes do tratamento e (B) após o tratamento.

Relatamos o caso de uma paciente do sexo feminino de 34 anos que desenvolveu erupção cutânea disseminada de pápulas céreas, pruriginosas, algumas assumindo disposição linear, sobre pele espessada de difícil pregueamento (fig. 1). A paciente apresentava infiltração da face e orelhas, sulcos longitudinais na glabella e madarose. A histopatologia evidenciou proliferação de fibroblastos, espessamento das fibras colágenas e depósitos de mucina na derme pela coloração de ferro coloidal (fig. 2).

A partir do exame físico e anatomopatológico, iniciamos investigação para gamopatias monoclonais com: eletroforese e imunofixação de proteínas séricas e urinárias que revelaram pico monoclonal em gamaglobulina (IgG) e monoclonalidade de IgG kappa; mielograma que

evidenciou 8% de plasmócitos; imunofenotipagem de medula óssea (MO) apresentando 0,8% de células plasmocitárias com monoclonalidade de cadeia leve kappa; além de cariótipo de MO, razão entre cadeias leves livres séricas, dosagem de imunoglobulinas séricas, função tireoidiana, função renal, metabolismo do cálcio, hemograma e inventário ósseo por tomografia, todos sem alterações. Esses exames complementares levaram ao diagnóstico de GMSI, condição pré-maligna assintomática que, eventualmente, se transforma em mieloma múltiplo (MM).

Foram feitas seis infusões de IGIV 2g/kg, de três dias cada e intervalo de 4–6 semanas, com melhora expressiva do quadro (figs. 3 e 4). Esse resultado foi análogo ao relato

de Guarneri et al. com oito pacientes e melhora em 81,6% no escore de Rodnan modificado.<sup>6</sup>

A paciente permanecerá em uso de IGIV por tempo indeterminado, visto que a maioria dos pacientes apresenta recidiva em caso de interrupção. Há apenas um relato de caso em que houve remissão espontânea.<sup>1,7,8</sup>

Tratando-se de patologia rara, ensaios clínicos controlados randomizados não são factíveis. Com base em revisões sistemáticas e dois ensaios clínicos prospectivos não controlados, a melhor evidência científica disponível em relação ao tratamento advoga a favor da IGIV em alta dose a cada 4–6 semanas. Talidomida com corticosteroides pode ser usada como segunda linha. Já o bortezumibe e, mais drasticamente, o transplante autólogo de medula óssea (TMO), são tratamentos de terceira linha. Melfalano, apesar de ser citado, apresenta alto risco de desenvolvimento de malignidades hematológicas com aumento da mortalidade pelo tratamento em si.<sup>1,6,9</sup>

Apesar da relação com gamopatias monoclonais, uma revisão com 17 pacientes demonstrou remissão sustentada do escleromixedema em apenas 2% dos pacientes após TMO, mesmo tendo-se curado a desordem hematológica.<sup>8</sup>

O bortezumibe é inibidor reversível da via do proteassoma 26S que impede a ativação do fator de transcrição NF-κB e induz a apoptose em células neoplásicas. Sua principal indicação é para o tratamento de MM. Assim como a IGIV, desconhece-se o mecanismo de ação no escleromixedema. Apesar de ter sido a terapêutica com o maior período de remissão descrito em literatura até o momento, sobrevivendo como nova perspectiva de tratamento, por ora limita-se como recomendação de terceira linha em virtude de poucos estudos publicados.<sup>1,9,10</sup>

Apesar de raro, o escleromixedema carrega sua importância na medida de sua cronicidade e alta morbimortalidade. Sua baixa prevalência cerceia a instituição de protocolos de pesquisa para o desenvolvimento de novas terapias com melhor custo-benefício. Apesar de o aprofundamento no conhecimento genético e imunológico facilitar esse empreendimento, relatos de caso como este, exibindo sucesso da terapêutica empregada, alimentam dados na literatura para futuras revisões sistemáticas.

## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

Amanda Cochlar Medeiros Perrella: 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 intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Alexandre Michalany: Levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação final da versão final do manuscrito.

Mário Cezar Pires: Concepção e o desenho do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação

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





Cassio Oliveira Lima: 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.

## Conflito de interesses

Nenhum.

## Referências

- Hoffmann JHO, Enk AH. Scleromyxedema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18:e1449–67.
- Rongioletti F. Lichen myxedematosus (papular mucinosis): new concepts and perspectives for an old disease. *Semin Cutan Med Surg.* 2006;25:100–4.
- Rongioletti F, Merlo G, Carli C, Cribier B, Metze D, Calonje E, et al. Histopathologic characteristics of scleromyxedema: a study of a series of 34 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:1194–200.
- Ferrarini M, Helfrich DJ, Walker ER, Medsger TA Jr, Whiteside TL. Scleromyxedema serum increases proliferation but not the glycosaminoglycan synthesis of dermal fibroblasts. *J Rheumatol.* 1989;16:837–41.
- Mecoli CA, Talbot CC Jr, Fava A, Cheadle C, Boin F, Wigley FM, et al. Clinical and molecular Phenotyping in Scleromyxedema pretreatment and pottreatment with intravenous immunoglobulin. *Arthritis Care Res.* 2020;72:761–7.
- Guarneri A, Cioni M, Rongioletti F. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for scleromyxoedema: a prospective open-label clinical trial using an objective score of clinical evaluation system. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:1157–60.
- Hardie RA, Hunter JA, Urbaniak S, Habeshaw JA. Spontaneous resolution of lichen myxoedematosus. *Br J Dermatol.* 1979;100:727–30.
- Rongioletti F, Merlo G, Cinotti E, Fausti V, Cozzani E, Cribier B, et al. Scleromyxedema: a multicenter study of characteristics, comorbidities, course, and therapy in 30 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:66–72.
- Knobler R, Moizadeh P, Hunzelmann, Kreuter A, Cozzio A, Mouthon L, et al. European dermatology forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, part 2: Scleromyxedema, scleredema and nephrogenic systemic fibrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:1581–94.
- Mueller A, Kwa M, Kerr H. 40528 Administration of bortezumib in patients with refractory scleromyxedema: a case report. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89:AB117.

Amanda Cochlar Medeiros Perrella <sup>a,\*</sup>, Alexandre Michalany <sup>b</sup>, Mário Cezar Pires <sup>a</sup> e Cassio Oliveira Lima <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Dermatologia, Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos, Guarulhos SP, Brasil

<sup>b</sup> Departamento de Dermatopatologia, Laboratório Paulista de Dermatopatologia, Jardim Paulista, São Paulo, SP, Brasil

\* Autor para correspondência.

E-mail: amandacochlar@hotmail.com (A.C. Perrella).

Recebido em 20 de agosto de 2024; aceito em 29 de novembro de 2024





## CARTAS - CASO CLÍNICO

### Linfangiectasia e linfedema genital secundários à doença de Crohn metastática ☆☆☆



Prezado Editor,

Paciente do sexo masculino, de 34 anos, com doença de Crohn (DC) diagnosticada em 2006 e tratada com adalimumabe desde 2022, apresentou linfedema genital (LG) persistente a partir de 2013. Testes sorológicos extensivos para infecções sexualmente transmissíveis (IST), marcadores autoimunes e estudos de imagem foram realizados, levando ao diagnóstico de LG idiopático em 2018. O paciente foi submetido à circuncisão em 2019, mas o procedimento não melhorou seus sintomas. Em 2023, ele foi encaminhado para dermatologia em virtude de verrugas genitais com um ano de duração.

Ao exame físico, foi observado edema genital afetando predominantemente o pênis, causando deformidade distal frequentemente descrita como “pênis em saxofone” (fig. 1A). Várias lesões papulosas da cor da pele, medindo 3 a 5 mm, foram identificadas na haste peniana e no escroto, algumas das quais eram umbilicadas, enquanto outras eram pedunculadas (fig. 1B). O exame histológico de uma pápula revelou canais vasculares dilatados na derme papilar. A coloração imuno-histoquímica demonstrou expressão positiva de D2-40 (podoplanina) e CD31 pelas células endoteliais, confirmando a origem linfática das lesões (fig. 2). Com base nesses achados, as lesões foram diagnosticadas como linfangiectasia secundária à LG. Outros testes sorológicos para IST, autoimunidade e parasitas sanguíneos mostraram resultados negativos. Imagens com ultrassom e tomografia computadorizada (TC) abdominopélvica revelaram edema do tecido subcutâneo (TSC) peniano. Biopsia da base peniana demonstrou infiltrado perivascular linfoplasmocitário na derme profunda e TSC, sem evidência de microrganismos

(fig. 3). Considerando a história da DC, o desenvolvimento subsequente de LG com linfangiectasia e os achados histológicos, a condição foi classificada como LG secundária à DC ou DC anogenital, uma forma de doença de Crohn metastática (DCM).

Linfangiectasias são vasos linfáticos dilatados na derme superficial, ocorrendo tipicamente em áreas de linfedema preexistente. Esses vasos são confirmados por coloração imuno-histoquímica positiva para podoplanina (D2-40), marcador específico para células endoteliais linfáticas. Na literatura, os termos linfangiectasia e linfangioma são frequentemente confundidos e usados de maneira intercambiável, o que pode levar à confusão diagnóstica.<sup>1,2</sup> Linfedema peniano é condição rara e crônica que pode ser idiopática ou secundária a causas como neoplasias, cirurgias, radiação, infecções (p. ex., IST, filariose, tuberculose), sarcoidose, hidradenite supurativa ou DC.<sup>3</sup> As ferramentas diagnósticas incluem ultrassom, TC ou ressonância magnética do abdome e da pelve, linfocintilografia e triagem para IST, filariose e níveis de enzima conversora de angiotensina. A biopsia é recomendada quando há suspeita de etiologias específicas.<sup>3-5</sup>

A doença de Crohn anogenital (DCAG), também conhecida como DCM ou granulomatose anogenital (GA), é condição rara e tem diagnóstico desafiador, particularmente na ausência de sintomas gastrointestinais.<sup>6-8</sup> A DCM envolve inflamação granulomatosa em áreas da pele não contíguas ao trato gastrointestinal e frequentemente se apresenta como nódulos, placas ou lesões ulcerativas, afetando principalmente as extremidades, genitália ou região perianal.<sup>7,9</sup> No presente caso, essa apresentação rara destaca os desafios diagnósticos associados à DCAG. Uma revisão sistemática de DCAG descobriu que o edema genital era a manifestação clínica mais comum tanto em homens quanto em mulheres.<sup>6</sup> Os achados histológicos podem incluir granulomas (observados em até 70% dos casos), infiltrados inflamatórios linfocíticos e de células plasmáticas e, ocasionalmente, linfangiectasia.<sup>6</sup> Nesse caso, a ausência de granulomas não descarta o diagnóstico de DCM se outras características estiverem presentes, e o uso de terapia anti-TNF (adalimumabe) poderia ter suprimido a formação de granulomas.

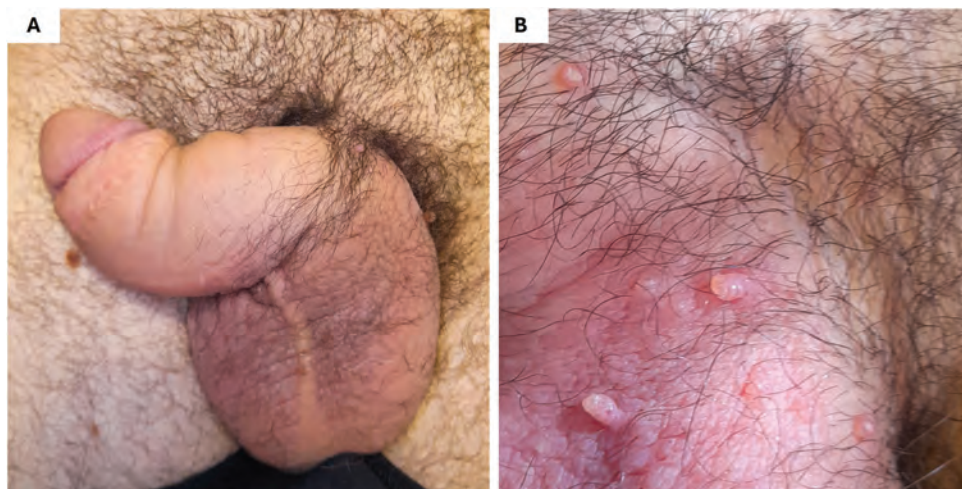
Um estudo de Shim et al. descreveu 41 casos de LG, incluindo dez pacientes com diagnóstico anterior de DC e quatro diagnosticados com DC durante a avaliação do linfedema. A maioria desses pacientes não apresentava sintomas gastrointestinais, e o LG era considerado manifestação de DCM. Em geral, LG aparece anos após o diagnóstico de DC em

DOI referente ao artigo:

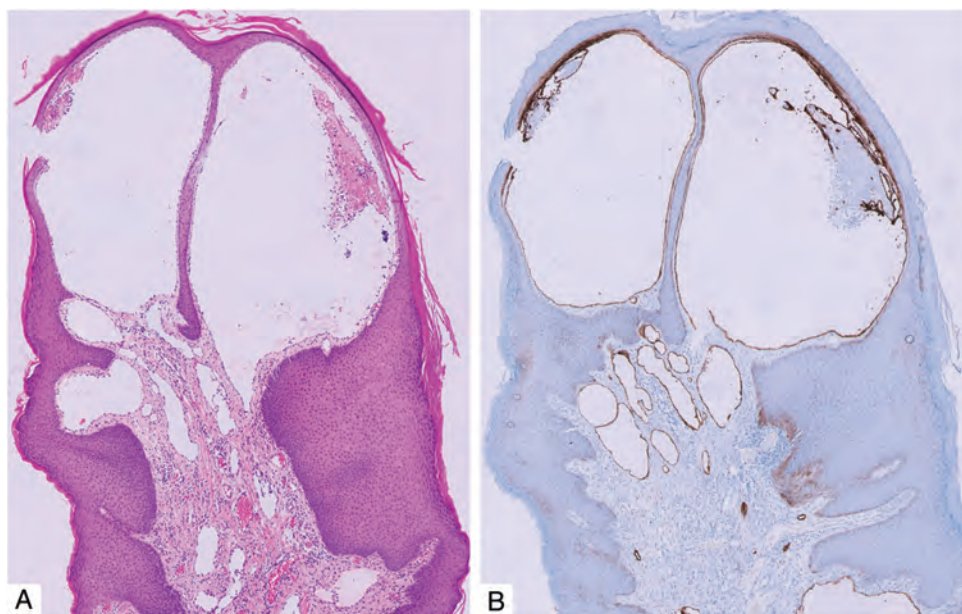
<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501150>

☆ Como citar este artigo: Román Mendoza NM, Caro Gutiérrez MD, Mateos Rico JJ, Alegre Bailo A, Estrada Muñoz L, Vicente Martín FJ. Lymphangiectasia and genital lymphedema secondary to metastatic Crohn's. An Bras Dermatol. 2025;100:501150.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid, Espanha.



**Figura 1** (A) Edema genital afetando predominantemente o pênis. Deformidade distal frequentemente referida como “pênis em saxofone”. (B) Lesões papulosas da cor da pele localizadas na haste peniana e no escroto.



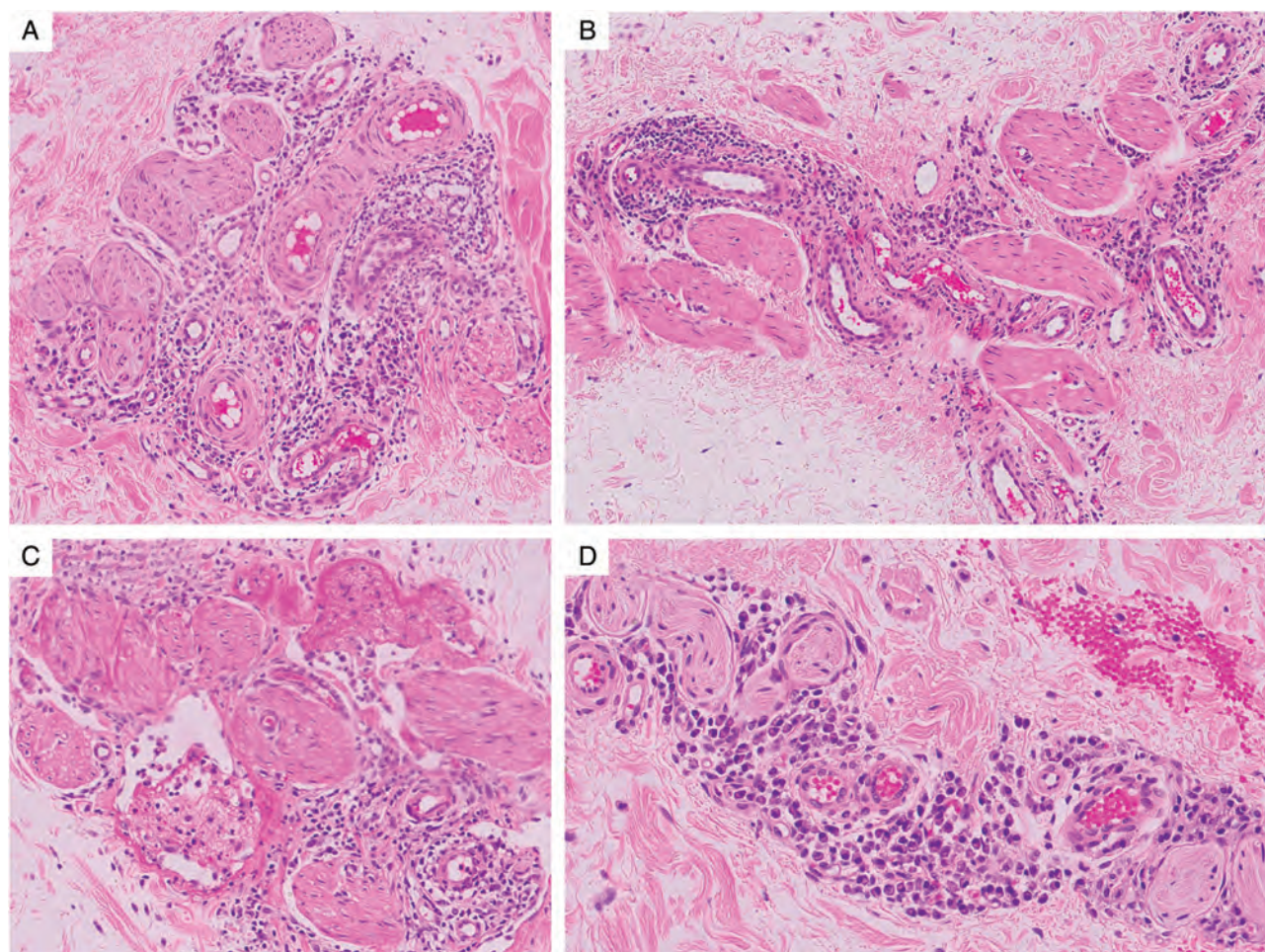
**Figura 2** (A) Coloração de Hematoxilina & eosina de lesão papulosa, mostrando canais vasculares dilatados na derme papilar (2x). (B) Coloração imuno-histoquímica com D2-40 positiva em células endoteliais, confirmando a origem linfática das estruturas vasculares (D2-40 2x).

adultos, mas pode ser a primeira manifestação em pacientes pediátricos.<sup>6,10</sup>

O tratamento de DCAG é desafiador pela ausência de diretrizes padronizadas. As opções de tratamento incluem antibióticos orais, biológicos (anti-TNF, ustekinumabe) e inibidores de JAK.<sup>6,10</sup> Intervenções cirúrgicas, como drenagem linfática ou excisão da lesão, podem melhorar os sintomas, mas não abordam a causa subjacente.<sup>6</sup>

Em conclusão, a DCAG é condição rara com atrasos frequentes no diagnóstico. O edema genital é a apresentação mais frequente e, em alguns casos, a primeira manifestação da DC. O reconhecimento precoce de LG e linfangiectasia em pacientes com DC é crucial para evitar intervenções cirúrgicas desnecessárias. O tratamento multidisciplinar envolvendo imagem, histopatologia e experiência clínica é essencial para obter os melhores resultados.





**Figura 3** (A–C) Infiltrado perivascular linfoplasmocitário observado na derme profunda e no tecido subcutâneo da base peniana (Hematoxilina & eosina, 10×). (D) Visão detalhada do infiltrado perivascular linfoplasmocitário (Hematoxilina & eosina, 20×).

## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

Nelly Marlene Román Mendoza: Elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; revisão crítica da literatura.

María Dolores Caro Gutiérrez: Elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

José Javier Mateos Rico: Aprovação da versão final do manuscrito.

Alberto Alegre Bailo: Revisão crítica da literatura.

Lourdes Estrada Muñoz: Revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Francisco Javier Vicente Martín: Aprovação da versão final do manuscrito.







## Conflito de interesses

Nenhum.

## Referências

1. Verma SB. Lymphangiectasias of the skin: victims of confusing nomenclature. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:566–9.
2. Mu XC, Tran TAN, Dupree M, Carlson JA. Acquired vulvar lymphangioma mimicking genital warts. A case report and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 1999;26:150–4.
3. Shim TN, Doiron PR, Francis N, Minhas S, Muneer A, Hawkins D, et al. Penile lymphoedema: approach to investigation and management. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44:20–31.
4. del Olmo J, España A, Richter J. The usefulness of isotopic lymphoscintigraphy in the study of lymphedemas. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:419–23.
5. Garaffa G, Christopher N, Ralph DJ. The management of genital lymphoedema. *BJU Int*. 2008;102:480–4.
6. Honap S, Meade S, Spencer A, Pavlidis P, Lubner RP, Calonje E, et al. Anogenital Crohn's disease and granulomatosis: a sys-

- tematic review of epidemiology, clinical manifestations, and treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16:822–34.
7. Ickrath F, Stoevesandt J, Schulmeyer L, Glatzel C, Goebeler M, Kerstan A. Metastatic Crohn's disease: an underestimated entity. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19:973–82.
  8. Alexakis C, Gordon K, Mellor R, Chong H, Mortimer P, Pollok R. Ano-genital granulomatosis and Crohn's disease: a case series of males presenting with genital lymphoedema. *J Crohns Colitis*. 2017;11:454–9.
  9. Reitsma W, Wiegman MJ, Damstra RJ. Penile and scrotal lymphedema as an unusual presentation of Crohn's disease: case report and review of the literature. *Lymphology*. 2012;45:37–41.
  10. Bousvaros A, Schmidt BAR, Kurtz M. Treatment of genital Crohn's disease with upadacitinib in a male child: a case report. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2023;19:401–3.

Nelly Marlene Román Mendoza <sup>a,\*</sup>,  
María Dolores Caro Gutiérrez <sup>a</sup>,  
José Javier Mateos Rico <sup>a</sup>, Alberto Alegre Bailo <sup>a</sup>,  
Lourdes Estrada Muñoz <sup>b</sup>  
e Francisco Javier Vicente Martín <sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Departamento de Dermatología Médico-Cirúrgica e Venereología, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid, Espanha*

<sup>b</sup> *Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid, Espanha*

\* Autor para correspondência.

E-mail: nellyromanmendoza@gmail.com  
(N.M. Román Mendoza).

Recebido em 11 de outubro de 2024; aceito em 16 de dezembro de 2024





## CARTAS - CASO CLÍNICO

### Arterite linfocítica trombofílica, causa infrequente de livedo reticular - Relato de caso ☆☆☆



Prezado Editor,

Arterite linfocítica trombofílica (ALT), também conhecida como arterite linfocítica macular (ALM), é arterite de vasos pequenos e médios. A ALT compartilha muitas semelhanças com a poliarterite nodosa cutânea (PANc), como livedo reticular, mas não exibe características sistêmicas como a PANc.<sup>1</sup> O objetivo deste relato é apresentar o primeiro caso documentado de ALT em paciente chileno.

Paciente do sexo feminino, de 27 anos, consultou o serviço de dermatologia solicitando segunda opinião no contexto de história prévia e diagnóstico de vasculite leucocitoclástica cutânea (VLC) de dois anos de duração, que havia sido tratada com corticosteroides sem sucesso.

A paciente relatou aumento nas lesões, acompanhado de fadiga e artralgias nas extremidades inferiores. Negava ter artrite, úlceras orais, fotossensibilidade, sintomas de *sicca syndrome* ou neuropatia. O exame físico revelou máculas hiperpigmentadas confluentes não palpáveis com distribuição livedoide localizadas nas pernas, braços e tronco, com infiltração leve (fig. 1). Apenas duas cicatrizes foram observadas na área maleolar interna (atribuídas pela paciente ao calçado), sem úlceras ou dor cutânea. Não foram detectadas anormalidades nos gânglios linfáticos, tireoide, mamas, tórax, abdome ou articulações.

Os exames laboratoriais mostraram ligeira elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e painel de miosite fortemente positivo para treonil-tRNA sintetase (PL-7). O fator antinuclear (FAN) foi positivo em 1:80 com padrão granular fino (AC-4), enquanto outros exames de sangue foram negativos (antígeno nuclear extraível [ENA], fator reumatoide [FR], antipeptídeo citrulinado cíclico [anti-CCP], anti-DNA de dupla hélice [anti-DNA], autoanti-

corpos perinucleares (p-ANCA) e citoplasmáticos [c-ANCA]) ou estavam dentro dos níveis normais (complemento C3, C4, testes de função renal e hepática). Não havia evidência de anemia, leucocitose ou trombocitopenia. A tomografia computadorizada (TC) de tórax não revelou achados patológicos.

Biopsia realizada há dois anos descreveu: "Pequenos vasos com fibrina abundante nas paredes e células inflamatórias escassas, principalmente neutrófilos, com leucocitoclasia mínima. Os vasos profundos não apresentaram alterações morfológicas significantes", o que era consistente com VLC.

Dado o diagnóstico de vasculite cutânea macular sem características sistêmicas e a forte positividade para PL-7, testes adicionais (FAN, painel de miosite, creatina quinase [CK], vírus da hepatite B [HBV], vírus da hepatite C [HCV], vírus da imunodeficiência humana [HIV]) foram conduzidos, confirmando PL-7 elevado novamente com todos os outros resultados negativos. Nova biopsia por *punch* foi solicitada e o tratamento inicial com hidroxycloquina (Plaquinol®) foi iniciado.

A paciente retornou com os novos resultados da biopsia (fig. 2). O Serviço de Patologia sugeriu considerar ALM, vasculite associada a doença do tecido conjuntivo (incluindo lúpus, artrite reumatoide, morfeia/esclerodermia e síndrome de Sjögren), doença de Behçet e infecções virais com base nos padrões histopatológicos. A suspeita clínica pendeu para ALT.

A paciente desenvolveu fenômeno de Raynaud franco (anteriormente inexistente), artralgia nas mãos e alopecia, sem sintomas de *sicca syndrome*, refluxo ou disfagia. O tratamento foi iniciado com ácido acetilsalicílico, nifedipina oral e nifedipina tópica e arnica com boa resposta.

Em conclusão, ALT é arterite pouco frequente e provavelmente subnotificada. Que seja de conhecimento dos autores, este é o segundo relato de caso na América Latina.

A apresentação clínica de ALT é caracterizada pelo aparecimento de máculas hiperpigmentadas principalmente nos membros inferiores e, menos comumente, nos membros superiores, principalmente em mulheres com mais de 40 anos. Além disso, livedo racemoso/reticular ou nódulos podem ser observados, ressaltando a semelhança clínica com PANc.<sup>2</sup> Ambas as condições geralmente se manifestam em distribuição e morfologia semelhantes, tornando a diferenciação desafiadora com base apenas nas características clínicas.<sup>3</sup>

Histologicamente, a ALT é diferenciada pela infiltração linfocítica e características trombofílicas nos vasos dérmicos

DOI referente ao artigo:

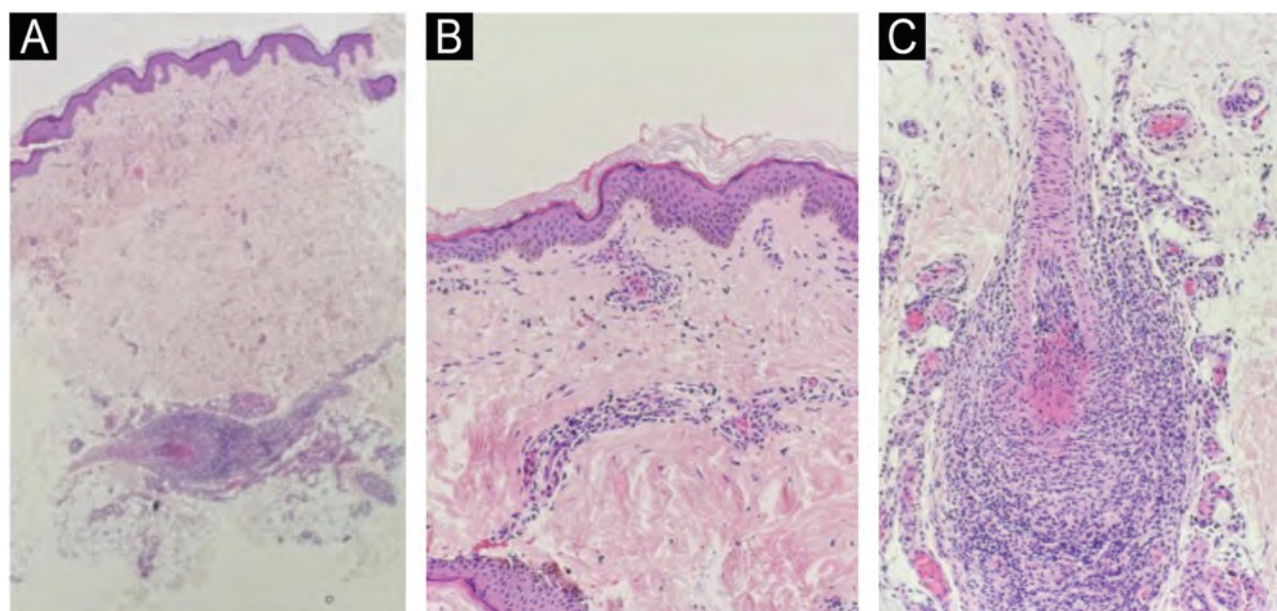
<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501148>

☆ Como citar este artigo: Peirano D, Hubner-Garretón ML, Fernandez M, Figueroa A. Lymphocytic thrombophilic arteritis, an infrequent cause of livedo reticularis. A case report. An Bras Dermatol. 2025;100:501148.

☆☆ Trabalho realizado na Clínica Dávila Recoleta, Santiago, Chile.



**Figura 1** Máculas hiperpigmentadas confluentes, não palpáveis, com distribuição livedoide são observadas nas pernas e nos pés.



**Figura 2** (A) Visão de baixa ampliação (10 $\times$ ) mostrando ortoceratose e epiderme preservada. Há extravasamento de eritrócitos com escasso infiltrado linfocítico ao redor das paredes das vênulas pós-capilares dérmicas superficiais e profundas. Um vaso de médio calibre exibe deposição de fibrina dentro da íntima e oclusão luminal subtotal a total. (B) Visão de média ampliação (40 $\times$ ) destacando visão mais próxima da epiderme e da derme subjacente. Extravasamento de eritrócitos é evidente, e infiltrado linfocítico leve é visto na derme superficial, com arquitetura tecidual preservada e sem sinais de granulomas, leucocitoclasia ou mucinose dérmica intersticial. (C) Visão de alta ampliação (100 $\times$ ) focando em infiltrado misto denso composto predominantemente de células mononucleares, incluindo linfócitos, células plasmáticas e histiócitos, juntamente com algumas células polimorfonucleares. Não há envolvimento de tecido perivascular, nem granulomas, leucocitoclasia ou membrana basal espessada, consistente com vasculite dérmica profunda de pequenos e médios vasos sem leucocitoclasia.

e subcutâneos. As características-chave incluem deposição de fibrina luminal e anel de fibrina hialinizado dentro do lúmen do vaso, ambos marcadores de estado trombofílico. A intensa infiltração linfocítica ao redor dos vasos afetados na ALT também se assemelha à PANc em seus estágios crônicos. Entretanto, enquanto a ALT mostra principalmente envolvimento linfocítico, a PANc pode fazer a transição de infiltrado neutrofílico para infiltrado linfocítico à medida que a doença progride do estágio agudo para reparativo. As características compartilhadas de deposição de fibrina luminal e infiltração linfocítica criam sobreposições histopatológicas com a PANc,

mas a ALT geralmente não apresenta as manifestações sistêmicas comumente associadas à PANc.<sup>3,4</sup>

O tratamento da ALT continua desafiador, pois há poucos casos relatados, levando à falta de consenso ou estudos que apoiem a abordagem de tratamento definitiva. Mais pesquisas são necessárias para estabelecer as estratégias de tratamento mais eficazes para essa condição.

Em resumo, ALT e PANc compartilham similaridades clínicas e histopatológicas, como a presença de lesões semelhantes a livedo e infiltração linfocítica vascular. No entanto, a ALT é tipicamente confinada à pele com curso

mais indolente, enquanto a PANc carrega o potencial para envolvimento sistêmico, nódulos dolorosos e outras características inflamatórias que geralmente não estão presentes na ALT.<sup>3</sup>

### Suporte financeiro

Nenhum.

### Contribuição dos autores

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; aprovação da versão final do manuscrito.





Maria Hubner-Garretón: 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; aprovação da versão final do manuscrito.

Martha Fernandez: Concepção e planejamento do estudo; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Andrés Figueroa: Concepção e planejamento do estudo; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; Revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

### Referências

1. He Y, Feng S, Yao L, Zhang G. Lymphocytic thrombophilic arteritis: a case report with a history of 67 years. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:2557–9.
2. Kim JSTW, Godofredo VR, Enokihara MMSES, Vasconcellos MRA. Lymphocytic thrombophilic arteritis with lower-limb ulcers. *An Bras Dermatol*. 2021;96:315–8.
3. Kolivras A, Thompson C. Cutaneous lymphocytic thrombophilic (macular) arteritis. *Clin Dermatol*. 2021;39:278–82.
4. Vakili S, Zampella JG, Kwatra SG, Blanck J, Loss M. Lymphocytic thrombophilic arteritis: a review. *J Clin Rheumatol*. 2019;25:147–52.

Dominga Peirano <sup>a,b</sup>, Maria Luz Hubner-Garretón <sup>c,\*</sup>, Martha Fernandez <sup>d</sup> e Andrés Figueroa <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> *Departamento de Dermatologia, Clínica Dávila Recoleta, Santiago, Chile*

<sup>b</sup> *Departamento de Dermatologia, Clínica Universidad de los Andes, Santiago, Chile*

<sup>c</sup> *Departamento de Medicina Geral, Clínica Redsalud Providencia, Santiago, Chile*

<sup>d</sup> *Departamento de Patologia, Clínica Dávila Recoleta, Santiago, Chile*

\* Autor para correspondência.

E-mail: mlhubner@miuandes.cl (M.L. Hubner-Garretón).

Recebido em 2 de outubro de 2024; aceito em 9 de novembro de 2024



## CARTAS - CASO CLÍNICO

### Erupção cutânea e mucosite induzidas por micoplasma (MIRM) imitando estomatite herpética☆☆



Prezado Editor,

Paciente do sexo masculino, de 20 anos, apresentou histórico de três dias de lesões orais dolorosas que impediam a ingestão oral, além de lesões escrotais. Ele se lembrou de episódio de dor de garganta e tosse dez dias antes, que havia sido resolvido completamente após autotratamento com ibuprofeno e duas doses de amoxicilina associada ao ácido clavulânico. O paciente tinha histórico de herpes labial, mas não havia tido episódio nos últimos meses. Ele estava bem, afebril e sem sintomas sistêmicos.

Ao exame, foram observadas lesões aftosas fundo esbranquiçado confluentes em padrão herpetiforme na mucosa oral e gengivite leve (fig. 1A-D), juntamente com três placas anulares com centro crostoso na pele escrotal (fig. 1F). Não havia envolvimento ocular ou da mucosa genital. A ausculta cardiopulmonar e o exame de sangue, incluindo hemograma completo e painel bioquímico geral, foram normais. Amostras microbiológicas e biópsia da lesão escrotal foram coletadas.

O diagnóstico diferencial inicial incluiu erupção cutânea e mucosite induzidas por micoplasma (MIRM, do inglês *mycoplasma-induced rash and mucositis*) ou erupção mucocutânea infecciosa reativa (RIME, do inglês *reactive infectious mucocutaneous eruption*); toxicodermia dentro do espectro de eritema multiforme (EM) – síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) – necrólise epidérmica tóxica (NET); e estomatite herpética com EM menor. O paciente iniciou tratamento com dexametasona 4mg diariamente por três dias, valaciclovir e acetato de triancinolona tópica. No seguimento, 72 horas depois, as lesões desapareceram.

A sorologia foi positiva para *Mycoplasma pneumoniae* (anticorpos IgM e IgG), vírus do herpes-simples (HSV; apenas anticorpos IgG) e negativa para HIV, vírus da hepatite e sífilis. A reação em cadeia de polimerase (PCR) das lesões orais foi negativa para HSV tipos 1 e 2.

A histopatologia revelou denso infiltrado inflamatório na derme superficial e média, predominantemente composto por linfócitos e células polimorfonucleares. O dano à interface era evidente, com clivagem subepidérmica e queratinócitos apoptóticos (fig. 2).

A mucosite aguda com envolvimento mínimo ou ausente da pele foi descrita sob termos como “SSJ atípica”, “SSJ sem lesões cutâneas” e “síndrome de Fuchs”.<sup>1</sup> Em 2015, Canavan et al. introduziram o termo MIRM para diferenciar as erupções mucocutâneas específicas ligadas a *M. pneumoniae* da SSJ induzida por medicamentos, NET e EM relacionada ao herpes.<sup>1-4</sup> Nos últimos anos, outros patógenos como *Chlamydia pneumoniae*, influenza B, parainfluenzavírus, adenovírus, metapneumovírus, rinovírus, enterovírus, estreptococos do grupo A e SARS-CoV-2 foram relatados como desencadeadores de reações mucocutâneas semelhantes.<sup>1,2</sup> Isso levou ao conceito de RIME, que reflete o espectro de agentes infecciosos capazes de induzir essas erupções.<sup>1,2</sup>

A MIRM é afecção incomum, afetando predominantemente crianças e adultos jovens, caracterizada por mucosite proeminente com envolvimento cutâneo limitado, tipicamente precedida por sintomas inespecíficos semelhantes aos da gripe que se manifestam de sete a dez dias antes do início mucocutâneo.<sup>1</sup> As lesões cutâneas vesiculobolhosas e atípicas em forma de alvo se assemelham às do EM, SSJ e NET. Entretanto, a MIRM apresenta resultados clínicos, fisiopatológicos e prognósticos distintos que a diferenciam dessas condições.<sup>2-4</sup> O diagnóstico diferencial também deve abranger infecções virais (p. ex., HSV, Epstein-Barr, citomegalovírus, Coxsackie A6 e HIV), candidíase oral, exposição a substâncias cáusticas e doenças autoimunes como pênfigo vulgar.<sup>4-6</sup>

A fisiopatologia subjacente à MIRM permanece obscura; entretanto, há a hipótese de envolver proliferação de células B policlonais e produção de anticorpos após infecção por *M. pneumoniae*, levando à deposição de complexo imune e ativação do complemento. Além disso, o mimetismo molecular entre moléculas de adesão P1 do micoplasma e antígeno de queratinócitos, bem como suscetibilidade genética, foram propostos.<sup>4</sup>

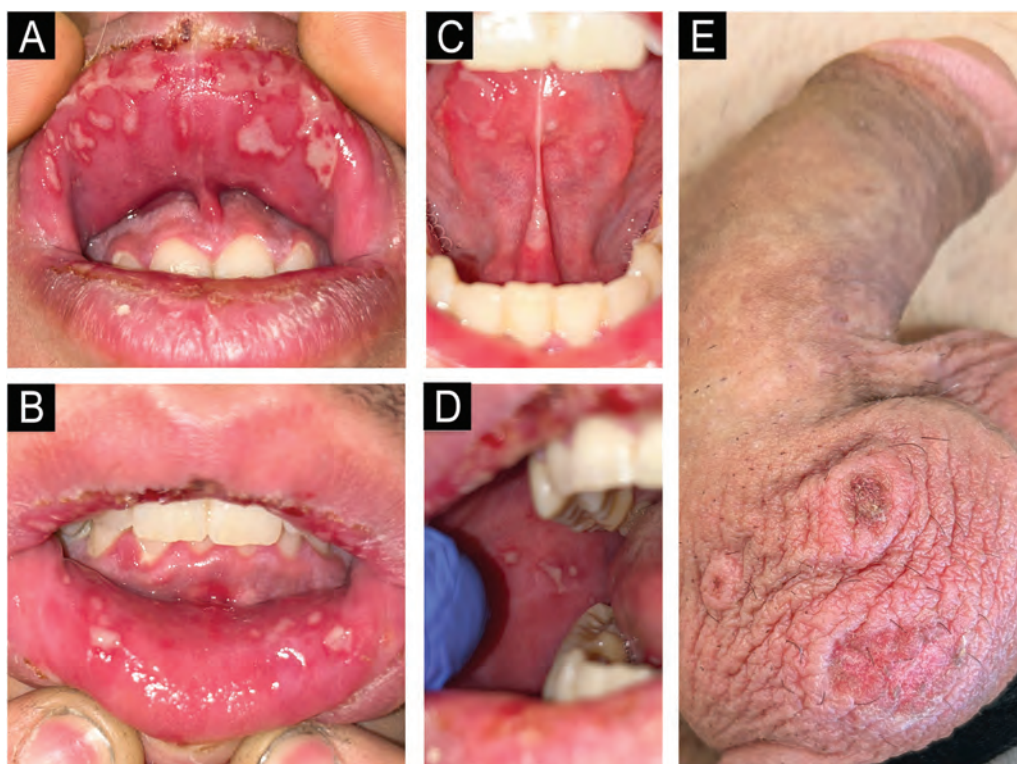
DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501138>

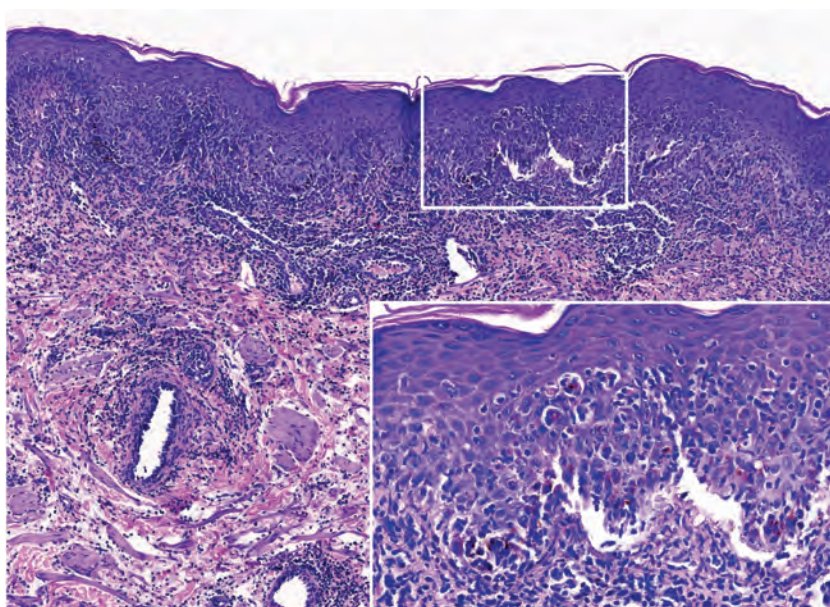
☆ Como citar este artigo: Becerril Andrés S, Cabral AAC, Baeza-Hernández G. Mycoplasma-Induced Rash and Mucositis (MIRM) mimicking herpetic stomatitis. An Bras Dermatol. 2025;100:501138.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, Espanha.





**Figura 1** Imagens clínicas. (A-D) Lesões aftosas brancas, com fundo esbranquiçado, confluentes em padrão herpetiforme na mucosa oral e gengivite leve. (F) Três placas anulares com centro crostoso na pele escrotal.



**Figura 2** Histopatologia da lesão escrotal mostrando denso infiltrado inflamatório na derme superficial e média, predominantemente composto de linfócitos e células polimorfonucleares. O dano à interface é evidente, com clivagem subepidérmica e queratinócitos apoptóticos (Hematoxilina & eosina; 160x e 800x - detalhe).

Histologicamente, as lesões de MIRM/RIME compartilham características com EM, SSJ e NET, incluindo queratinócitos apoptóticos, necrose de toda a epiderme com clivagem subepidérmica e infiltrado dérmico superficial com linfócitos perivasculares esparsos.<sup>1,5,6</sup>

A PCR surgiu como o “padrão ouro” para estabelecer a etiologia microbiológica da pneumonia adquirida na comunidade, oferecendo maior sensibilidade para detectar *M. pneumoniae* ou *C. pneumoniae*, particularmente nos estágios iniciais da infecção.<sup>7</sup> A detecção sorológica

específica pode ser valiosa para o diagnóstico retrospectivo, particularmente quando as amostras são coletadas com pelo menos duas semanas de intervalo para avaliar a soroconversão ou o aumento de quatro vezes nos títulos de anticorpos.<sup>4,7</sup> Os anticorpos *M. pneumoniae*-IgM aparecem após uma semana do início clínico, atingindo o pico em torno da terceira semana e servindo como marcador de infecção recente.<sup>7</sup> Os anticorpos *M. pneumoniae*-IgG aparecem cerca de duas semanas após a infecção, atingem o pico em cinco semanas e persistem em longo prazo.<sup>7</sup>

O prognóstico é geralmente bom, com baixas taxas de sequelas e boa resposta terapêutica a antibióticos e/ou esteroides sistêmicos.<sup>4</sup>

O presente caso destaca a importância de considerar MIRM/RIME no diagnóstico diferencial de mucosite. O histórico de sintomas respiratórios recentes sem exposição a medicamentos pode sugerir infecção por *M. pneumoniae* ou *C. pneumoniae*, ajudando a diferenciar essas condições de SSJ e NET. O reconhecimento precoce e o tratamento direcionado são essenciais para o tratamento ideal.

### Suporte financeiro

Nenhum.

### Contribuição dos autores

Sara Becerril Andrés: Acesso aos dados; elaboração e redação do manuscrito.

Adolfo Alejandro Cabanillas Cabral: Acesso aos dados; elaboração e redação do manuscrito.




Gloria Baeza-Hernández: Acesso aos dados; elaboração e redação do manuscrito.

### Conflito de interesses

Nenhum.

### Referências

1. Vassallo C, Ruffo Di Calabria V, Isoletta E, Biscarini S, Di Filippo A, Brazzelli V. Clinical and microbiological characteristics of reactive infectious mucocutaneous eruption: a case series of 5 patients. *JAAD Case Rep.* 2021;17:152–6.
2. Song A, Nicholson C, Maguiness S. Recurrent reactive infectious mucocutaneous eruption (RIME) in two adolescents triggered by several distinct pathogens including SARS-CoV-2 and influenza A. *Pediatr Dermatol.* 2021;38:1222–5.
3. Canavan TN, Mathes EF, Frieden IJ, Shinkai K. Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:239–45.
4. Mayor-Ibarguren A, Feito-Rodriguez M, González-Ramos J, Del Rosal-Rabes T, González-Sainz FJ, Sánchez-Orta A, et al. Mucositis secondary to Chlamydia pneumoniae infection: expanding the mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis concept. *Pediatr Dermatol.* 2017;34:465–72.
5. Lofgren D, Lenkeit C. Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis: a systematic review of the literature. *Spartan Med Res J.* 2021;6:25284.
6. Ben Rejeb M, Ben Hammouda M, Korbi M, Belhadjali H, Toumi A, Youssef M, et al. Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis: a new entity. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2022;88:349–53.
7. Gao L, Sun Y. Laboratory diagnosis and treatment of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children: a review. *Ann Med.* 2024;56:2386636.

Sara Becerril Andrés <sup>a,\*</sup>,  
Adolfo Alejandro Cabanillas Cabral <sup>b</sup>  
e Gloria Baeza-Hernández <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Dermatologia, Hospital Universitario de La Plana, Castellón, Espanha

<sup>b</sup> Departamento de Dermatologia, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, Espanha

\* Autor para correspondência.

E-mail: sarabecerrilandres@gmail.com (S. Becerril Andrés).

Recebido em 26 de novembro de 2024; aceito em 30 de dezembro de 2024

## CARTAS - CASO CLÍNICO

### Dermatoscopia de super alta ampliação *versus* dermatoscopia digital convencional no carcinoma basocelular<sup>☆,☆☆</sup>



Prezado Editor,

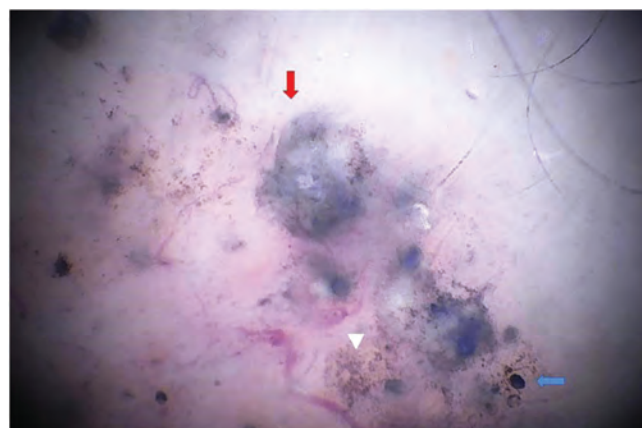
O recente surgimento da dermatoscopia de alta ampliação, ou *Super High Dermoscopy* (SHD), permite aumentos de até 400 vezes, o que traz novos horizontes para a interpretação das imagens dermatoscópicas. Essa tecnologia está disponível com a luz não polarizada, e as imagens são obtidas utilizando o dispositivo Fotofinder Medicam 1000 (Fotofinder System, Bad Birnbach, Alemanha), substituindo a lente terminal convencional pela lente da dermatoscopia de super alta ampliação (SHD).

Para demonstrar a potencialidade do uso da SHD, relatamos o caso de uma paciente do sexo feminino, de 78 anos e fototipo de Fitzpatrick III, portadora de pápula acastanhada na região pré-auricular esquerda com crescimento progressivo. A paciente foi fotografada utilizando a dermatoscopia convencional e a SHD com imersão em gel de ultrassom (figs. 1–3). Posteriormente, a paciente foi encaminhada para exérese do tumor e o material foi enviado para o exame histopatológico, com laudo compatível com carcinoma basocelular sólido pigmentado com componente adenoide.

A SHD torna possível a visualização de estruturas não perceptíveis por meio da dermatoscopia convencional.<sup>1</sup> Na literatura, há relatos sobre o uso da SHD na identificação e diferenciação entre melanomas e nevos atípicos em lesões melanocíticas,<sup>2</sup> assim como no diagnóstico diferencial entre lesões faciais benignas e lentigo maligno.<sup>3</sup> No que se refere aos carcinomas basocelulares, estruturas irregulares



**Figura 1** Dermatoscopia digital (aumento de 20×). Fotofinder System, Bad Birnbach, Alemanha.



**Figura 2** Dermatoscopia de alta ampliação (ampliação de 180×). Na imagem, vemos ninhos ovóides azuis em maior aumento (seta vermelha), glóbulos azuis arredondados (seta azul) e estruturas irregulares pigmentadas (triângulo).

pigmentadas, correspondentes a depósitos de melanócitos contendo melanina,<sup>4</sup> vasos lineares com pontos e glóbulos periféricos,<sup>5</sup> vasos com padrão semelhante a folhas de carvalho<sup>6</sup> e vasos em *loop*<sup>4</sup> já foram descritos exclusivamente por meio da SHD.

O caso apresentado ilustra a maior facilidade de identificação das estruturas dermatoscópicas observadas à SHD quando comparada à dermatoscopia convencional. Na figura 1, o exame dermatoscópico convencional (ampliação

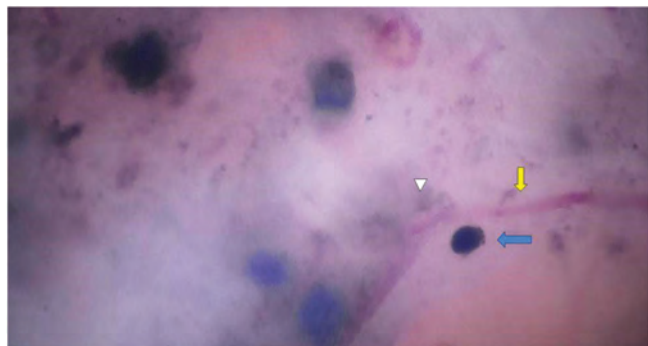
DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501152>

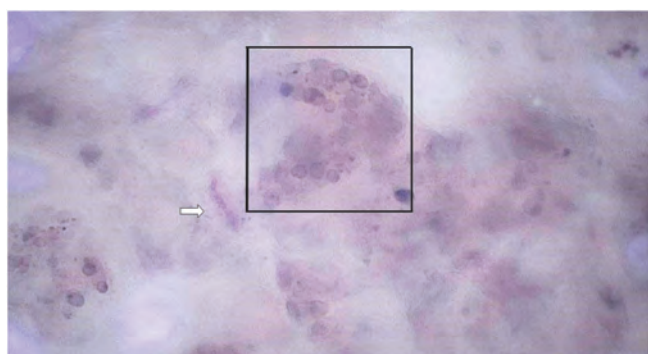
☆ Como citar este artigo: Amaral IM, Maciel ES, Milheti DS, Seque CA, Enokihara MMSS, Hirata SH. Optical super-high magnification dermoscopy *versus* standard dermoscopy in basal cell carcinoma. An Bras Dermatol. 2025;100:501152.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.





**Figura 3** Dermatoscopia de alta ampliação da mesma região (ampliação de 400×). Podem ser visualizadas telangiectasias em maior aumento, com foco (seta amarela), cercadas por estruturas irregulares pigmentadas (triângulo) e glóbulos azuis arredondados (seta azul).



**Figura 4** Dermatoscopia de alta ampliação (ampliação de 400×) demonstrando glóbulo de nevo melanocítico intradérmico. Nota-se telangiectasias sem foco (seta branca).

de 20×) possibilita a visualização de estruturas que podem eventualmente ser confundidas por examinadores menos experientes com glóbulos de lesões melanocíticas. As figuras 2 e 3 mostram as mesmas estruturas observadas à SHD (ampliação de 180 e 400×, respectivamente). Nota-se claramente que se trata de glóbulos cinza azulados, estruturas características dos carcinomas basocelulares. Também é observada mais facilmente à SHD a característica morfológica das telangiectasias, com foco e apresentando os característicos pontos periféricos já descritos à SHD.<sup>5</sup> Na figura 4, a título de comparação, mostramos em um nevo intradérmico estruturas com tendência a arranjo anular (glóbulo), correspondentes aos ninhos formados pela união de células névicas.

A nomenclatura e a descrição das diferentes estruturas observadas à SHD ainda não estão padronizadas, e o emprego dessa técnica ainda se encontra em fase experimental. Não se trata de um substituto para a dermatoscopia convencional, mas de uma nova ferramenta capaz de auxiliar nos diagnósticos por meio de informações adicionais.

### Suporte financeiro

Nenhum.

### Contribuição dos autores

Izadora Moreira do Amaral: Obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Elisa Scanduzzi Maciel: Obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação final da versão final do manuscrito.

Daniela Surjan Milheti: Obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação final da versão final do manuscrito.

Camila Arai Seque: Obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação final da versão final do manuscrito.

Milvia Maria Simões e Silva Enokihara: Obtenção, 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; aprovação final da versão final do manuscrito.

Sérgio Henrique Hirata: Obtenção, 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; aprovação final da versão final do manuscrito.


### Conflito de interesses

Nenhum.

### Referências

1. Cinotti E, Rossi R, Ferrara G, Tognetti L, Rubegni P, Perrot JL. Image gallery: super-high magnification dermoscopy can identify pigmented cells: correlation with reflectance confocal microscopy. *Br J Dermatol*. 2019;181:e1.
2. Cinotti E, Cioppa V, Tognetti L, Perrot JL, Rossi R, Gnane M, et al. Super-high magnification dermoscopy in 190 clinically atypical pigmented lesions. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13:2238.
3. Cinotti E, Cartocci A, Liso FG, Cioppa V, Falcinelli F, Tognetti L, et al. Super-high magnification dermoscopy can help for the diagnosis of lentigo maligna: a pilot study on 61 cases. *Dermatol Pract Concept*. 2023;13:e2023101.
4. Pogorzelska-Dyrbus J, Lallas A, Szepletowski JC. Morphology of vessels in basal cell carcinoma in optical super-high magnification dermoscopy. *Acta Derm Venereol*. 2023;103:adv11966.
5. Pogorzelska-Dyrbus J, Szepletowski JC. Optical super-high magnification dermoscopy of pigmented and nonpigmented nodular basal cell carcinoma. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21:6458–60.
6. Pogorzelska-Dyrbus J. "Oak-leaf-like" loop vessels in super-high magnification dermoscopy of basal cell carcinoma. *Dermatol Pract Concept*. 2022;12:e2022147.



Izadora Moreira do Amaral <sup>a,\*</sup>,  
Elisa Scandiuzzi Maciel <sup>a</sup>, Daniela Surjan Milheti <sup>a</sup>,  
Camila Arai Seque <sup>a</sup>,  
Milvia Maria Simões e Silva Enokihara <sup>b</sup>  
e Sérgio Henrique Hirata <sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Departamento de Dermatologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

<sup>b</sup> *Departamento de Patologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

\* Autor para correspondência.

E-mail: izadora.amaral@unifesp.br (I.M. Amaral).

Recebido em 5 de novembro de 2024; aceito em 12 de dezembro de 2024

## CARTAS - CASO CLÍNICO

### Plasmocitoma extramedular primário: apresentação de caso raro ☆☆☆



Prezado Editor,

Discrasias de plasmócitos constituem um grupo de distúrbios clonais caracterizados pela proliferação de plasmócitos neoplásicos. Neoplasias de plasmócitos incluem três categorias: plasmocitoma (lesões únicas); mieloma múltiplo; e neoplasias de plasmócitos com síndrome paraneoplásica associada.<sup>1</sup> Plasmocitomas se desenvolvem principalmente em tecido ósseo (plasmocitoma solitário do osso) e menos frequentemente em tecidos moles (plasmocitoma extramedular solitário – PES). Este último representa aproximadamente 3% das neoplasias desse tipo de célula, manifestando-se predominantemente nas vias aéreas e no trato gastrointestinal, embora outros órgãos e tecidos possam estar envolvidos.<sup>2</sup> O envolvimento cutâneo é extremamente raro, respondendo por aproximadamente 6% de todos os PES.<sup>3</sup>

O presente relato de caso descreve um paciente do sexo masculino, adulto, que desenvolveu plasmocitoma extramedular solitário primário de início súbito na perna direita.

O paciente de 66 anos procurou consulta após o início súbito de lesão na perna direita. Negava dor ou prurido associado à lesão e exibia tumor eritemato-violáceo, firme, levemente móvel, indolor, medindo 8 × 8 mm, localizado na região pré-tibial direita (fig. 1). Não havia outras lesões cutâneas significantes ou linfonodos palpáveis no exame físico. O paciente negou outro histórico médico anterior, não utilizava nenhuma medicação crônica e não apresentava sintomas sistêmicos.

Biopsia parcial por *punch* da lesão revelou infiltração dérmica de células mononucleares difusas com citoplasma basofílico e pequeno nucléolo central, alguns dos quais tinham aparência plasmocitoide. A imunoquímica mostrou



**Figura 1** Região pré-tibial direita; tumor eritemato-violáceo, indolor, firme e ligeiramente móvel.

proliferação linfoplasmocitária atípica, que foi positiva para CD79a, positiva para CD138, negativa para CD20 e exibiu clonalidade de cadeias leves lambda (fig. 2).

Extenso exame realizado em conjunto com o Departamento de Hematologia descartou mieloma múltiplo. Os resultados evidenciaram hemograma, eletroforese de proteínas séricas e função renal normais; biopsia de medula óssea relatou leves alterações reativas, porém menos de 5% de plasmócitos, e a citometria de fluxo não mostrou anormalidades. O PET-scan de corpo inteiro não revelou nenhum foco hipermetabólico na perna direita ou em outros locais. Esses achados levaram à confirmação do diagnóstico de plasmocitoma cutâneo extramedular solitário.

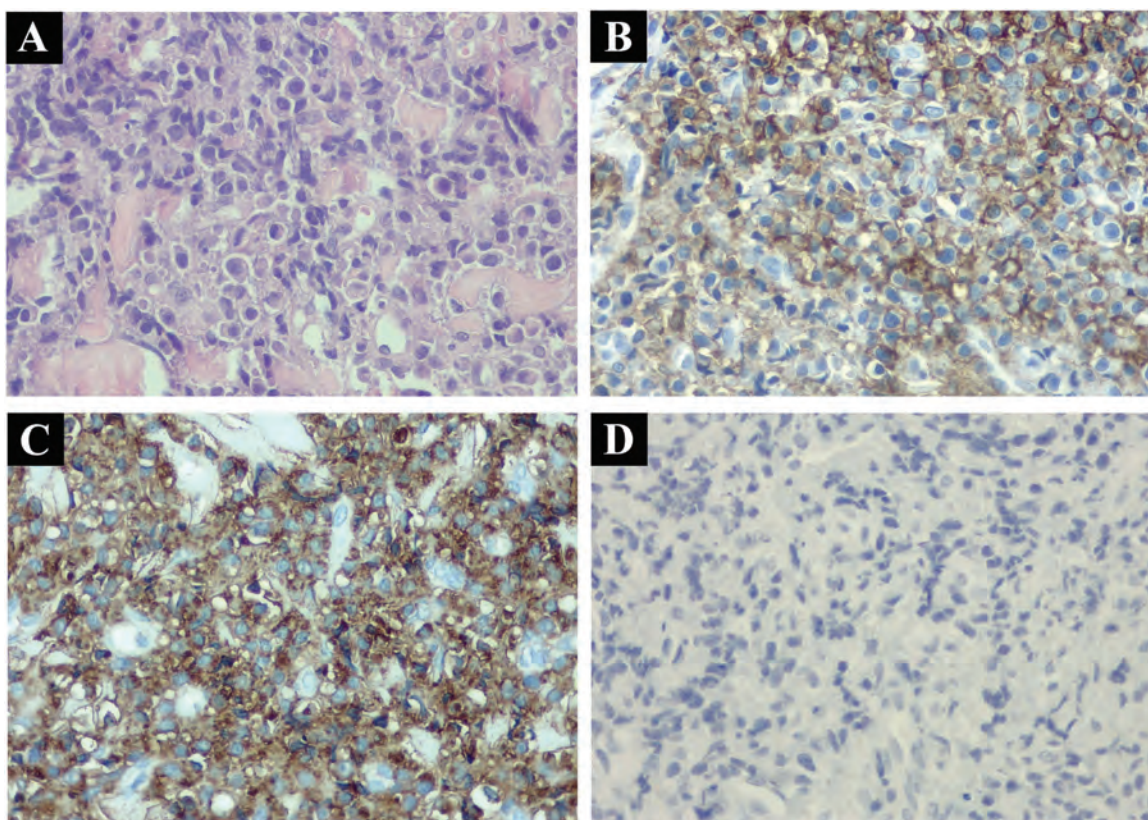
O paciente recebeu radioterapia conformacional tridimensional com dose de 40 Gy ao longo de quatro semanas, exibindo resposta completa. Em seu último seguimento, um ano após a conclusão da radioterapia, não houve evidência de recorrência cutânea, mieloma múltiplo ou doença de cadeia leve.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501137>

☆ Como citar este artigo: Barbosa P, Diego C, Anaya J, Busso C. Primary extramedullary plasmacytoma: a rare case presentation. *An Bras Dermatol.* 2025;100:501137.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina.



**Figura 2** (A) Múltiplas células ovóides com citoplasma basofílico e núcleo excêntrico demonstrando diferenciação plasmocitoide (coloração de Hematoxilina & eosina). (B) Marcação de membrana positiva para CD138. (C) Marcação positiva para cadeia lambda. (D) Marcação negativa para CD20.

O plasmocitoma cutâneo primário constitui discrasia de plasmócitos (neoplasia) difícil de classificar e diagnosticar em virtude de sua extrema raridade. Há menos de 100 casos relatados na literatura.<sup>4</sup> A média de idade de apresentação é em torno de 60 anos, com predominância do sexo masculino (aproximadamente 3:1). As lesões únicas ou múltiplas apresentadas são frequentemente relatadas como nódulos, placas ou pápulas eritematosas ou violáceas que raramente são ulceradas e não mostram nenhum local de predileção.<sup>5</sup>

O diagnóstico de PES requer a exclusão de mieloma múltiplo associado.<sup>6</sup> Testes laboratoriais são realizados para rastrear evidências de danos em órgãos terminais, como anemia, hipercalcemia ou comprometimento renal, e a presença de cadeias leves livres no soro. Imagens como 18F-FDG PET/CT não devem mostrar evidências de outras lesões extramedulares ou líticas; e a biópsia de medula óssea não deve demonstrar plasmócitos clonais.

As abordagens terapêuticas para PES incluem radiação, excisão cirúrgica ou a combinação de ambas. A radioterapia (RT) localizada é geralmente o tratamento de escolha; a maioria das séries publicadas relata o uso de dose de 30 a 60 Gy.<sup>7,8</sup> Estudos semelhantes sugerem que a abordagem cirúrgica com ressecção completa também é alternativa viável, especialmente em lesões pequenas.<sup>8</sup>

O plasmocitoma extramedular solitário cutâneo tende a seguir curso clínico indolente, mas pode haver recorrência local. Dores et al. mostraram sobrevida global de cinco anos de 90% para PES que se apresenta na pele ou nos linfonodos.<sup>3</sup>

Os fatores prognósticos de recorrência parecem ser lesões múltiplas e idade de início  $\geq 65$ .<sup>5,8</sup> Em geral, menos de 7% dos pacientes com PES desenvolvem recorrências locais após RT, e apenas 10% a 15% desenvolverão mieloma múltiplo.<sup>9</sup> O seguimento periódico é recomendado a cada três a seis meses.

Este caso é apresentado em virtude de sua extrema raridade, diagnóstico clínico e histopatológico complexo e da necessidade de seguimento rigoroso do paciente, pois pequena porcentagem dos pacientes pode apresentar progressão local ou sistêmica e desenvolver mieloma múltiplo no futuro.

### Suporte financeiro

Nenhum.

### Contribuição dos autores

Pedro Barbosa: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Clara De Diego: Elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Javier Anaya: Concepção e planejamento do estudo, revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Corina Busso: Concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

## Conflito de interesses

Nenhum.

## Referências

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5<sup>th</sup> edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1720–48.
2. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol*. 2004;124:717–26.
3. Dore G, Landgren O, McGlynn KA, Curtis RE, Linet MS, Devesa SS. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992–2004. *Br J Haematol*. 2009;144:86–94.
4. Muscardin LM, Pulsoni A, Cerroni L. Primary cutaneous plasmacytoma: report of a case with review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:962–5.
5. Tsang DS, Le LW, Kukreti V, Sun A. Treatment and outcomes for primary cutaneous extramedullary plasmacytoma: a case series. *Curr Oncol*. 2016;23:e630–46.
6. Miriyala LKV, Avasthi D. Cutaneous multiple myeloma. *Cureus*. 2021;13:e17779.
7. Shih LY, Dunn P, Leung WM, Chen WJ, Wang PN. Localised plasmacytomas in Taiwan: comparison between extramedullary plasmacytoma and solitary plasmacytoma of bone. *Br J Cancer*. 1995;71:128–33.
8. Goyal G, Bartley AC, Funni S, Inselman J, Shah ND, Marshall AL, et al. Treatment approaches and outcomes in plasmacytomas: analysis using a national dataset. *Leukemia*. 2018;32:1414–20.
9. Ozsahin M, Tsang RW, Poortmans P, Belkacémi Y, Bolla M, Dinçbas FO, et al. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:210–7.

Pedro Barbosa \*, Clara de Diego , Javier Anaya  e Corina Busso 

*Serviço de Dermatologia, Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina*

\* Autor para correspondência.

E-mail: pbarbosa@cas.austral.edu.ar (P. Barbosa).

Recebido em 20 de novembro de 2024; aceito em 27 de janeiro de 2025





## CARTAS - CASO CLÍNICO

### Caso raro de papulose linfomatóide tipo E<sup>☆,☆☆</sup>



Prezado Editor,

Papulose linfomatoide (PL) é condição cutânea papulonodular crônica, autolimitada e geralmente recidivante. Apesar de pertencer ao grupo das malignidades e distúrbios linfoproliferativos cutâneos CD30 positivos, a maioria dos casos segue um curso benigno; entretanto, os pacientes apresentam risco aumentado de desenvolver outras malignidades hematológicas. De acordo com a atualização de 2018 da classificação da OMS-EORTC para linfomas cutâneos primários, histologicamente, seis subtipos diferentes são diferenciados: PL tipo A-E e a variante rara incluindo a presença de rearranjo DUSP22-IRF4.<sup>1</sup> O PL tipo E com pápulas e placas, desenvolvendo-se em lesões necróticas semelhantes a escaras, é responsável por menos de 5% dos casos de PL, histologicamente caracterizados por células T CD30 + pleomórficas, angiodestrutivas e angioinvasivas.<sup>2,3</sup>

Paciente masculino, de 71 anos, com histórico extenso de câncer de pele não melanoma foi encaminhado para a clínica, apresentando lesões papulonodulares eritematosas, progredindo para lesões ulceradas e necróticas simetricamente nas extremidades inferiores (fig. 1). À medida que os primeiros sintomas apareceram, a terapia com levofloxacina foi administrada, com pouco ou nenhum resultado. A localização e a aparência das lesões cutâneas tornaram o diagnóstico diferencial desafiador; vasculite necrotizante, ectima gangrenoso e malignidades hematológicas eram as condições mais prováveis. A investigação do histórico do paciente descartou novos medicamentos e infecções anteriores aos sintomas. Os resultados dos exames laboratoriais foram normais; o nível de crioglobulina não foi detectável. O painel imunológico não mostrou anormalidades; a sorologia viral foi positiva para CMV e EBV IgG. Não foram encontradas anomalias patológicas na radiografia do tórax e na ultrassonografia do abdome. O produto da biópsia mostrou ulceração

epidérmica e infiltrado linfocítico atípico angiodestrutivo de células médias a grandes na derme sem extensão para a gordura subcutânea. Figuras mitóticas não eram infrequentes. Além da deposição de fibrina, trombose foi detectada em alguns dos vasos afetados. As células tumorais foram extensivamente imunorreativas para CD3 e CD30, mas não apresentaram marcação positiva para CD20. As células neoplásicas também expressaram CD8, CD4, CD56, TIA-1 e Mum-1 (fig. 2). O rearranjo do gene TCR-g monoclonal foi detectado por PCR. O principal diagnóstico diferencial histológico de um infiltrado linfóide cutâneo angiocêntrico/angiodestrutivo inclui PL tipo E, linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal, linfoma tipo hidroa vaciniforme, granulomatose linfomatoide e linfoma cutâneo de células T gama/delta. Para descartar efetivamente malignidades hematológicas sistêmicas, citometria de fluxo e esfregaço de sangue periférico foram realizados. Leucócitos e hemácias não apresentaram anormalidades, e a razão CD4/CD8 dos linfócitos estava diminuída (0,8). Exames físicos mostraram progressão rápida; as lesões papulonodulares tornaram-se extensivamente ulceradas, deixando como resultado lesões necróticas de cicatrização lenta (fig. 3). As regiões da parte superior do corpo não foram afetadas, nem foram encontrados linfonodos aumentados. O paciente não relatou sintomas B. Em virtude da rápida progressão, 25 mg de acitretina foram administrados; antisséptico local e corticosteroide tópico de alta potência foram usados. Após três meses de desenvolvimento contínuo de novos nódulos e úlceras necróticas persistentes, o paciente relatou cada vez menos lesões novas, cujas úlceras estavam gradualmente cicatrizando. Seguimento regular mostrou regressão de todas as lesões de pele em seis meses; eventos adversos não foram relatados com acitretina, e os exames laboratoriais frequentes mostraram resultados normais. Até o momento da publicação, o paciente foi monitorado regularmente por quatro anos e não mostrou nenhum sinal de recorrência.

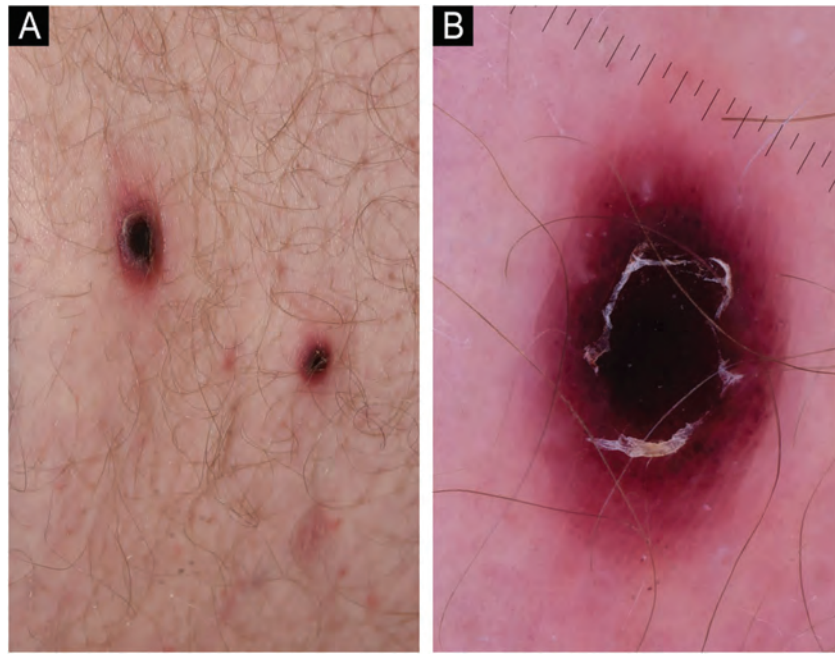
A maioria dos casos de PL é autolimitada, mas a intervenção terapêutica é recomendada apenas em casos progressivos e graves. Distintamente, a estratégia de “esperar e ver” é preferida entre pacientes assintomáticos. Várias modalidades de tratamento estão disponíveis, incluindo imunomoduladores locais e sistêmicos com ou sem o uso de UVB. No caso de sintomas graves, metotrexato 2,5–20 mg/semana é a escolha terapêutica padronizada e escolhida para prevenir a formação de novas lesões.<sup>4</sup> Em virtude do risco significativamente aumentado de câncer de pele não melanoma e melanoma em pacientes tratados com

DOI referente ao artigo:

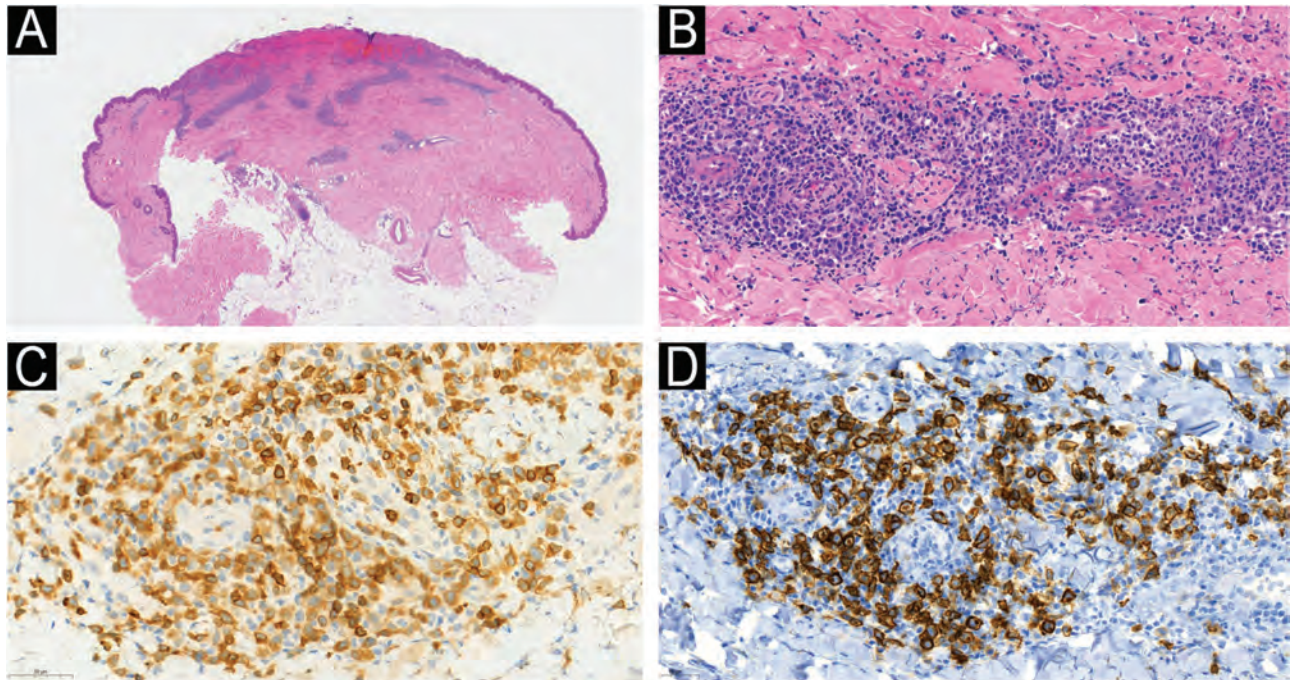
<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501133>

☆ Como citar este artigo: Bognár MA, Gyömörei C, Lengyel Z. Rare case of lymphomatoid papulosis type E. An Bras Dermatol. 2025;100:501133.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Venereologia e Oncodermatologia, University of Pécs, Pécs, Hungria.



**Figura 1** Lesões papulonodulares eritematosas (A) evoluindo para úlceras necróticas (B).



**Figura 2** (A) Imagem de pequeno aumento mostrando ulceração epidérmica e infiltrado linfocítico angiocêntrico na derme (Hematoxilina & eosina, 15 $\times$ ). (B) Imagem de grande aumento mostrando infiltrado linfocítico atípico angiodestrutivo de células médias a grandes (Hematoxilina & eosina, 400 $\times$ ). As células tumorais eram extensivamente imunorreativas para CD3 (C) e CD30 (D) (imunocoloração de CD3 e CD30, ampliação original 384 $\times$  e 279 $\times$ ).

metotrexato<sup>5</sup> e do histórico de câncer de pele de décadas do paciente do presente relato, uma estratégia de tratamento diferente foi escolhida. Acitretina, conhecida por seu efeito antiproliferação tumoral, especialmente na carcinogênese induzida por UV e uso bem-sucedido em linfoma anaplásico de grandes células CD30 positivas cutâneas,<sup>6</sup> foi a primeira

escolha terapêutica considerada adequada no tratamento do paciente do presente relato. Apesar de a PL ser benigna por natureza, a maioria dos casos geralmente apresenta recorrência dentro de meses a anos, enquanto 10% a 40% dos pacientes desenvolvem outras malignidades hematológicas ou apresentam transformação em linfoma anaplásico





**Figura 3** Ulceração extensa e necrose das lesões (A e B).

de grandes células (LAGC) CD30 positivas, e o seguimento regular é recomendado mesmo após a remissão total. O metotrexato, tratamento sistêmico mais eficaz em relação a PL, apresenta potenciais efeitos colaterais nos quais a intolerância dos pacientes pode limitar seu uso. No presente caso, acitretina foi administrada com sucesso, resultando em remissão completa. Após interromper o tratamento, o paciente não relatou recorrências durante o período de seguimento de quatro anos.

### Suporte financeiro

Nenhum.

### Contribuição dos autores

Máté Attila Bognár: Elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; preparação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

Csaba Gyömörei: Análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito, aprovação da versão final do manuscrito.

Zsuzsanna Lengyel: Concepção e planejamento do estudo, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

### Conflito de interesses

Nenhum.

### Referências

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133:1703–14.
2. Kempf W, Kazakov DV, Schärer L, Rütten A, Mentzel T, Paredes BE, et al. Angioinvasive lymphomatoid papulosis: a new variant simulating aggressive lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:1–13.
3. Subtil A. A general approach to the diagnosis of cutaneous lymphomas and pseudolymphomas. *Surg Pathol Clin*. 2014;7:135–42.
4. Martinez-Cabiales SA, Walsh S, Sade S, Shear NH. Lymphomatoid papulosis: an update and review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:59–73.
5. Kreher MA, Konda S, Noland MMB, Longo MI, Valdes-Rodriguez R. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer with immunosuppressants, part II: methotrexate, alkylating agents, biologics, and small molecule inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88:534–42.
6. Xu H, Liu Q, Li YM, Ma H, Hu HM. Acitretin combined with NB-UVB in the treatment of cutaneous CD30-positive anaplastic large cell lymphoma. *Dermatol Ther*. 2019;32:e12834.

Máté Attila Bognár <sup>a,\*</sup>, Csaba Gyömörei <sup>b</sup>  
e Zsuzsanna Lengyel <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Dermatologia, Venereologia e Oncodermatologia, University of Pécs, Pécs, Hungria

<sup>b</sup> Departamento de Patologia, University of Pécs, Pécs, Hungria

\* Autor para correspondência.

E-mail: bogнар.mate@pte.hu (M.A. Bognár).

Recebido em 28 de agosto de 2024; aceito em 20 de outubro de 2024



## CARTAS - TROPICAL/INFECTOPARASITÁRIA

### Perfil epidemiológico das lesões anogenitais de 4.029 atendimentos realizados em Ambulatório de Infecções Sexualmente Transmissíveis da cidade de São Paulo ☆,☆☆



Prezado Editor,

As infecções sexualmente transmissíveis (IST) constituem problema de saúde pública em virtude da alta prevalência em países em desenvolvimento, como o Brasil, e de seu potencial em causar morbidade.<sup>1,2</sup>

Ampla gama de enfermidades de etiologia inflamatória e neoplásica pode acometer a pele da região anogenital, representando importantes diagnósticos diferenciais das IST.<sup>3,4</sup>

Conhecer as doenças com acometimento anogenital é de suma importância, uma vez que o atraso no diagnóstico expõe o paciente a terapêuticas inadequadas, agravando seu quadro clínico e perpetuando a transmissão das IST.<sup>3,4</sup> Dados da literatura científica sobre a epidemiologia desses diagnósticos são escassos, demonstrando a necessidade de se realizar novos levantamentos populacionais.<sup>5</sup>

Dessa maneira, o presente estudo foi realizado visando identificar os diagnósticos anogenitais mais frequentes nos pacientes atendidos no ambulatório de IST de um hospital terciário da cidade de São Paulo. Trata-se de estudo retrospectivo analisando os atendimentos ocorridos no período de outubro de 2012 a agosto de 2024. Os dados de gênero, idade e diagnóstico primário foram obtidos por meio do sistema de prontuário eletrônico da instituição.

No período avaliado foram realizadas 4.029 consultas médicas por queixas anogenitais, das quais 1.182 de pacientes do sexo feminino e 2.847 do sexo masculino. A média de atendimentos por ano foi de  $309,84 \pm 192,08$ . Do total

**Tabela 1** Distribuição dos 4.029 atendimentos por diagnóstico e ano

Diagnóstico	Nº de atendimentos	%
Condiloma acuminado	2.841	70,5%
Sífilis	303	7,5%
Herpes simples	177	4,4%
Carcinoma espinocelular	171	4,2%
Líquen escleroso e atrófico	89	2,2%
Molusco contagioso	79	2,0%
Eczema	50	1,2%
Líquen plano	40	1,0%
Outros <sup>a</sup>	279	6,9%
Total	4.029	100,0%

Ano	Nº de atendimentos	%
2012	18	0,4%
2013	266	6,6%
2014	702	17,4%
2015	524	13,0%
2016	451	11,2%
2017	498	12,4%
2018	365	9,1%
2019	430	10,7%
2020	192	4,8%
2021	219	5,4%
2022	197	4,9%
2023	149	3,7%
2024	104	2,6%
Total	4.029	100,0%

<sup>a</sup> Candidíase, tumor de Buschke-Lowenstein, linfogranuloma venéreo, cancro mole, lúpia, vitiligo, cisto pilonidal, lesão cicatricial, comedão, neuroma, plicoma, ceratose seborreica, corpo estranho, varicocele, linfangioma, sarcoma de Kaposi, síndrome mão-pé-boca, nevo melanocítico, psoríase, hidradenite supurativa, escabiose, foliculite, farmacodermia, epidermodisplasia verruciforme, hemorroida, doença de Behçet, doença de Paget e doença de Crohn.

de pacientes, 2.992 apresentavam idade entre 20–55 anos. A média de idade dos pacientes foi de  $42,77 \pm 15,86$  anos, com idade mínima de 10 meses (diagnóstico de condiloma acuminado) e máxima de 92 anos (condiloma acuminado).

Os principais diagnósticos clínicos relacionados aos atendimentos (tabela 1) foram de condiloma acuminado (CA) em 2.847 atendimentos (70,8%) – representado na figura 1,

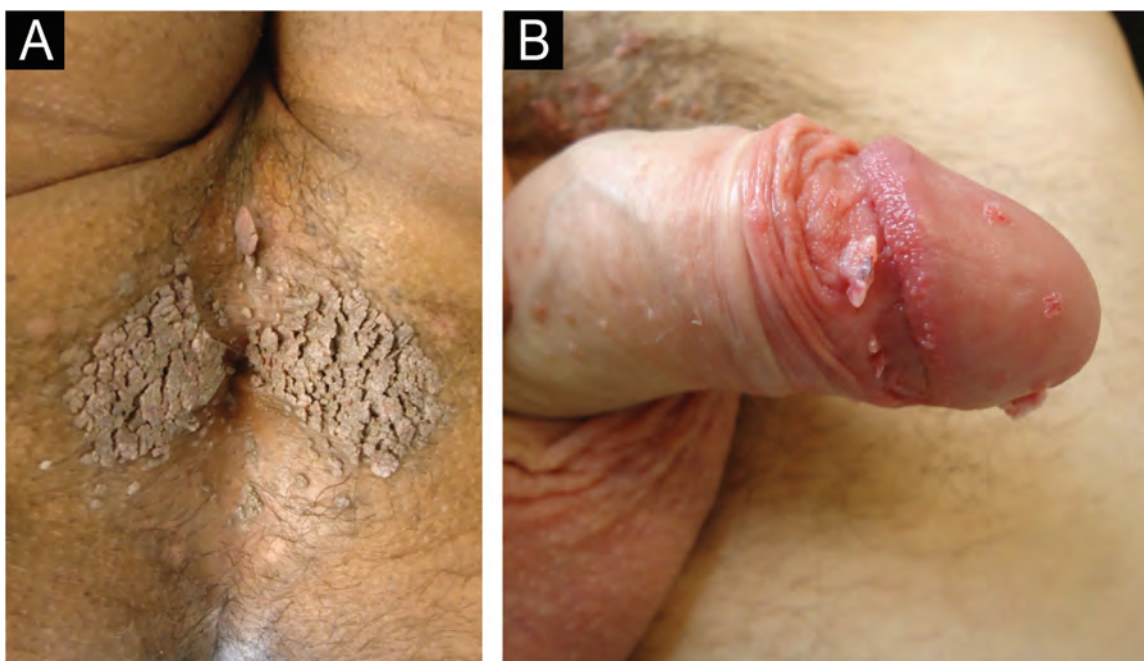
DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501145>

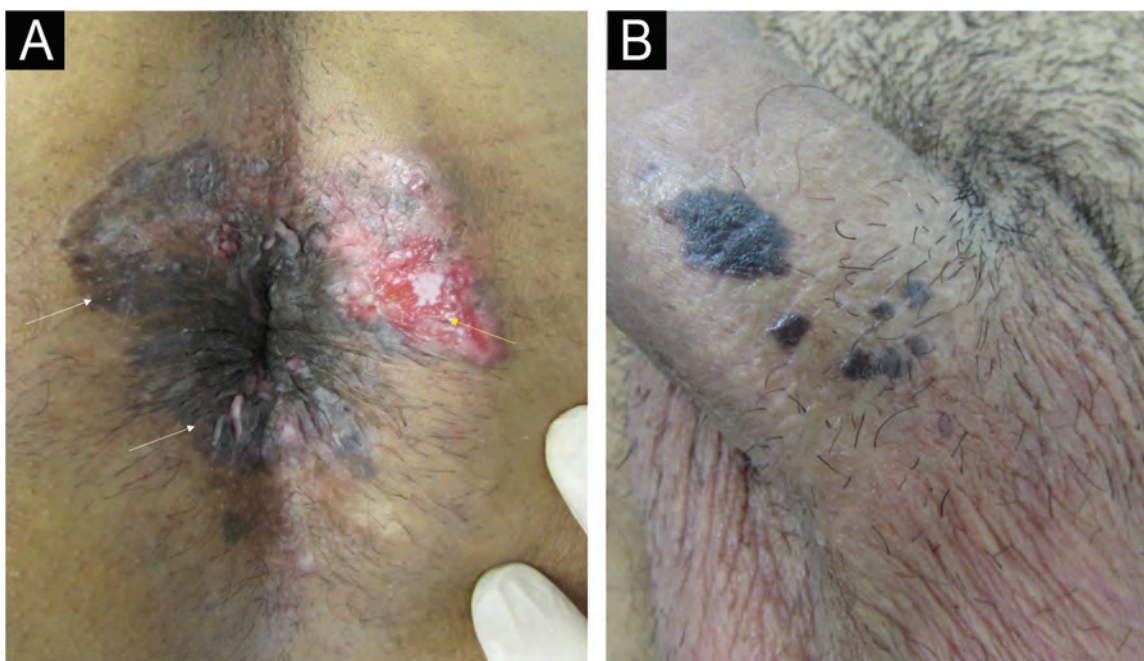
☆ Como citar este artigo: Maya JA, Arriel K, Figueiredo LS, Veasey JV. Epidemiological profile of anogenital lesions in 4,029 consultations at a Sexually Transmitted Infections Clinic in São Paulo, Brazil. An Bras Dermatol. 2025;100:501145.

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





**Figura 1** (A) Condiloma anal. (B) Condiloma peniano.

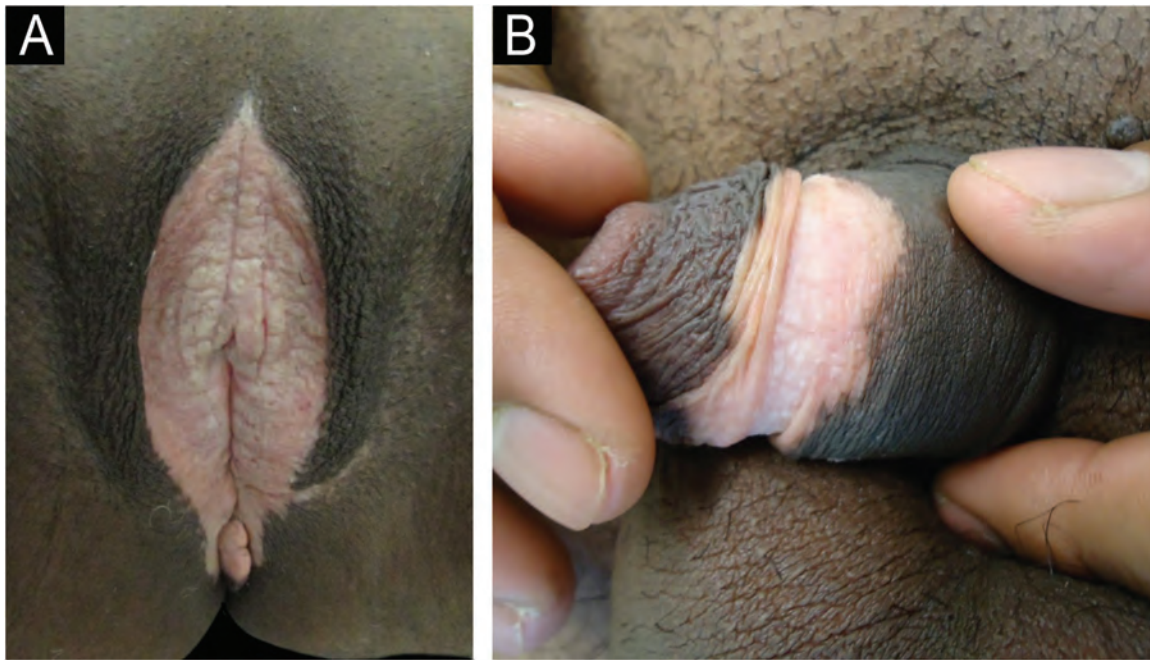


**Figura 2** (A) Paciente vivendo com HIV em uso de terapia antirretroviral com CV indetectável e CD4 327 céls/mm<sup>3</sup> apresentando concomitância de lesões provocadas pelo HPV: carcinoma espinocelular (CEC) *in situ*/doença de Bowen (setas brancas) e CEC invasivo (seta amarela) em região perianal. (B) Paciente com linfoma folicular em vigência de quimioterapia apresentando CEC *in situ*/doença de Bowen em corpo de pênis.

seguido de 303 (5,7%) casos de sífilis, 193 (4,4%) de herpes simples, 172 (4,3%) de carcinoma espinocelular – representado na figura 2, 98 (2,4%) casos de líquen escleroso e atrófico – representado na figura 3, 80 (2%) de molusco contagioso, 50 (1,2%) de eczema e 46 (1%) casos de líquen plano.

Sífilis primária (cancro duro, balanite sifilítica de Follman e lesão “cord-like”) representava todos os casos de sífilis. Outros diagnósticos com menos de 1% foram agrupados, totalizando 8,2% dos atendimentos.

O expressivo número de atendimentos registrados no presente estudo representa cenário relativamente fidedigno da



**Figura 3** (A) Líquen escleroso e atrófico vulvar (diagnóstico diferencial de vitiligo). (B) Líquen escleroso e atrófico peniano apresentando anel de constrição circunferencial no centro da lesão acrômica característico da doença.

distribuição de diagnósticos dos pacientes com queixas anogenitais que buscam atendimento público na cidade de São Paulo.

Ao se analisar a distribuição ano a ano dos atendimentos no período do estudo, nota-se redução progressiva a partir de 2013, com marcado decréscimo de 2020 a 2024, provavelmente consequente à pandemia de COVID-19.

O fato de a grande maioria dos atendimentos estarem relacionados ao diagnóstico de CA é compatível com os dados da literatura, assim como a sequência dos demais diagnósticos mais prevalentes, sífilis e herpes simples. Acredita-se que essa tendência epidemiológica vista em um hospital terciário possa estar relacionada à cronicidade dos quadros de CA, sífilis e herpes simples. Quadros mais agudos, como de cancroide e corrimentos anogenitais, raramente foram motivos de consulta, provavelmente por terem sido resolvidos em buscas a médicos de atenção primária ou prontos-atendimentos. O impacto negativo na qualidade de vida do paciente portador de condiloma também pode ser outro motivo que o impulsiona a seguir na tentativa de atendimentos médicos.<sup>2,6,7</sup>

É importante notar o número significativo de diagnósticos não relacionados à IST, como doenças inflamatórias e neoplásicas. Estudos realizados em outros países demonstram que as lesões inflamatórias ocupam o primeiro lugar no número de diagnósticos em clínicas de atendimentos de lesões genitais.<sup>3,4</sup>

Também é relevante destacar que o número de pacientes atendidos com carcinoma espinocelular na região anogenital ocupou o quarto lugar. Esse diagnóstico está intrinsecamente relacionado com o potencial neoplásico do vírus HPV, responsável também pelo CA, e que demonstra maior agressividade em pacientes imunocomprometidos. Em um estudo realizado em 2019 abrangendo todo o território

nacional, observou-se que nos 6.388 adultos jovens hígidos estudados, a prevalência de HPV geral foi de 53,6%. Desse, a maioria (35,2%) apresentou pelo menos um HPV de alto risco.<sup>8</sup> Esses dados mostram que não só grande parte da população é portadora desse vírus potencialmente oncogênico, como ele está seguindo seu curso patogênico, possivelmente, em significativa fração dessa população. Tal fato reforça a extrema importância de medidas públicas focadas na vacinação contra o HPV.

Apesar de o período de levantamento de dados incluir os surtos de Mpox ocorridos mundialmente – e por conseguinte, o Brasil<sup>1,2</sup> – não houve nenhum registro de atendimentos de pacientes com lesões de Mpox por impedimento estrutural de fluxo de atendimentos no hospital do estudo.<sup>9,10</sup>

Os números aqui expostos representam, dentro de suas limitações, a realidade dos diversos aspectos que envolvem as dermatoses anogenitais na cidade de São Paulo, podendo servir como indicadores para o desenvolvimento de políticas públicas de saúde, principalmente no que tange às IST.

### Suporte financeiro

Nenhum.

### Contribuição dos autores

Julia Aires Thomaz Maya: 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; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Kaique Arriel: Levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; redação do artigo ou revisão crítica

tica do conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Laura Stamato de Figueiredo: 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; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

John Verrinder Veasey: Concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; 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

1. Fasciana T, Capra G, Di Carlo P, Calà C, Vella M, Pistone G, et al. Socio-demographic characteristics and sexual behavioral factors of patients with sexually transmitted infections attending a hospital in Southern Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:4722.
2. Fagundes LJ, Vieira EE Jr, Moyses AC, Lima FD, Morais FR, Vizinho NL. Sexually transmitted diseases in a specialized STD healthcare center: epidemiology and demographic profile from January 1999 to December 2009. *An Bras Dermatol*. 2013;88:523–9.
3. Veasey JV, Ruppert R. Penile eczema: not all genital ulcers are sexually transmitted infections. *Int J STD AIDS*. 2019;30:1443–5.
4. Pearce J, Fernando I. The value of a multi-specialty service, including genitourinary medicine, dermatology and urology input, in the management of male genital dermatoses. *Int J STD AIDS*. 2015;26:716–22.
5. Mabey D. Epidemiology of sexually transmitted infections: worldwide. *Medicine*. 2014;42:287–90.
6. Fagundes LJ, Patriota RCR, Gotlieb SLD. Evaluation of the demand for the services of the sexually transmitted disease clinic of the Geraldo de Paula Souza Health Center, Faculty of Public Health, Universidade de São Paulo, Brazil, during the period from 1994 to 1998. *An Bras Dermatol*. 2001;76:223–32.
7. Veasey JV, Campaner AB. Epidemiologic profile and analysis of the impact on the quality of life of male patients with anogenital condylomas. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*. 2019;64:29–34.
8. Wendland EM, Villa LL, Unger ER, Domingues CM, Benzaken AS, POP-Brazil Study Group. Prevalence of HPV infection among sexually active adolescents and young adults in Brazil: the POP-Brazil study. *Sci Rep*. 2020;10:4920.
9. 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.
10. Kleebayoon A, Wiwanitkit V. Monkeypox and dermatological lesions. *An Bras Dermatol*. 2023;98:733.

Julia Aires Thomaz Maya <sup>a</sup>, Kaique Arriel <sup>a,b,\*</sup>,  
Laura Stamato de Figueiredo <sup>c</sup>  
e John Verrinder Veasey <sup>a,d</sup>

<sup>a</sup> *Clínica de Dermatologia, Hospital da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

<sup>b</sup> *Departamento de Dermatologia, Universidade Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil*

<sup>c</sup> *Curso de Medicina, Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil*

<sup>d</sup> *Disciplina de Dermatologia, Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

\* Autor para correspondência.

E-mail: kaiquearriel@gmail.com (K. Arriel).

Recebido em 17 de novembro de 2024; aceito em 22 de janeiro de 2025





## CARTAS - TERAPIA

### Erupção acneiforme secundária ao trametinibe em dois pacientes com neurofibromatose ☆☆☆



Prezado Editor,

Trametinibe é inibidor reversível e seletivo da proteína quinase ativada por mitógeno (MEK), que bloqueia a fosforilação e ativação da enzima, afetando tanto a proliferação quanto a sobrevivência das células tumorais.<sup>1</sup>

Os efeitos colaterais mais comumente relatados do trametinibe são dermatológicos; erupções acneiformes são as mais prevalentes. Nesses casos, a dose do inibidor da MEK pode ser reduzida; entretanto, isso pode estar associado à diminuição da eficácia do tratamento.

São relatados dois casos de erupção cutânea acneiforme secundária ao trametinibe.

Um paciente do sexo masculino de 14 anos foi diagnosticado com neurofibromatose tipo 1 (NF1) aos 4 anos, apresentando glioma do quiasma óptico associado a dois extensos neurofibromas plexiformes (NFP). Um neurofibroma estava localizado no pé direito, causando deformidade inoperável. O outro emergiu do segundo ramo do nervo trigêmeo direito (V2), produzindo desfiguração facial, que também era inoperável. Foi iniciado tratamento médico com trametinibe. Após um ano de tratamento, a massa facial havia diminuído 30% em tamanho. Ao atingir a dose máxima de trametinibe, o paciente desenvolveu erupção acneiforme (fig. 1), acometendo a região nasal, fronte, pálpebra superior, região bucinadora e queixo. Ele recebeu tratamento tópico com clindamicina e peróxido de benzoila, além de ter reduzida a dose de trametinibe. Como as pápulas e pústulas persistiram, foi iniciado tratamento oral com doxiciclina. Após evidenciar melhora clínica, a dose de trametinibe foi aumentada sem apresentar maiores complicações. Até o momento, o tratamento oncológico

está em andamento, com persistência de dermatite leve, sem evidências de outros eventos adversos.

A segunda paciente é uma mulher de 21 anos diagnosticada com NF1 durante seu primeiro ano de vida, apresentando neurofibroma orbital esquerdo. O tumor foi removido por ressecção em cinco ocasiões; infelizmente, apresentou recidiva. Foi então iniciado tratamento onco-específico com trametinibe. Um mês depois, a paciente apresentou erupção acneiforme afetando face e dorso (fig. 2). Foi iniciado tratamento com limeciclina, bem como redução da dose de trametinibe. Esse tratamento foi bem-sucedido, embora a erupção papulopustulosa tenha reaparecido quando as tetraciclinas foram descontinuadas. A limeciclina foi reintroduzida juntamente com aumento progressivo na dose de trametinibe. Esse tratamento foi bem tolerado e resultou em melhora estética e clínica.

Dois anos depois, o trametinibe foi descontinuado, pois a lesão permaneceu estável e a limeciclina também foi suspensa sem recidiva.

O trametinibe é inibidor seletivo e reversível da ativação da MEK1/2 e da atividade da quinase.<sup>2</sup> Vários estudos demonstraram a eficácia dos inibidores de MEK em pacientes com NF-1 associado a gliomas de baixo grau não cirúrgicos e NFP.

A NF1 é causada pela perda de neurofibromina, o produto proteico do gene *NF1*. A neurofibromina é uma proteína ras-GAP, regulador negativo da sinalização RAS. A perda de neurofibromina funcional resulta na ativação da cascata de sinalização RAS-MAPK clássica, proliferação celular e subsequente formação de tumor.

Foi observado que inibidores de MEK estabilizam ou até mesmo reduzem o volume desses tumores. Durante o curso da terapia, muitos pacientes apresentam efeitos colaterais.<sup>3</sup> Erupções acneiformes são o efeito colateral dermatológico mais comum, ocorrendo em 77% da população estudada por Anforth et al.<sup>1</sup> É erupção folicular, papulopustulosa dependente da dose, que compromete face, couro cabeludo, tórax e a parte superior do dorso.<sup>4</sup>

O mecanismo preciso que desencadeia esse efeito colateral não está claro. O que se sabe é que o fator de crescimento semelhante à insulina-1 induz a lipogênese da glândula sebácea por meio da proteína-1 de ligação ao elemento de resposta ao esterol, que é ativada pela via de sinalização da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)/proteína quinase B (AKT) e está relacionada à patogênese da acne. Interações des-

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501158>

☆ Como citar este artigo: Nougues M, Tirelli LL, Luna PC, Ordoñez DM, Larralde M. Acneiform rash secondary to trametinib in two patients with neurofibromatosis. An Bras Dermatol. 2025;100:501158.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Aleman de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, CABA, Argentina.





**Figura 1** (A) Paciente 1 com comedões generalizados, pápulas e pústulas por toda a face. (B) A erupção acneiforme também compromete o couro cabeludo parietotemporal direito.



**Figura 2** (A) Em vista frontal, a Paciente 2 com erupção acneiforme na face. (B) Em close, observam-se em detalhes múltiplas pápulas e pústulas, assim como no Paciente 1.

conhecidas entre as vias BRAF-MEK-ERK e PI3K-AKT também podem ser responsáveis por esse efeito.<sup>1</sup>

As lesões geralmente se desenvolvem nas duas semanas iniciais do tratamento, piorando durante o primeiro mês. Casos leves são tratados com administração de antibióticos tópicos duas vezes ao dia. Para casos moderados, tetraciclina

nas sistêmicas são recomendadas. Esteroides tópicos podem ser adicionados se reação inflamatória grave estiver presente. Pacientes refratários podem ser tratados oralmente com antibióticos e esteroides.

Com base na resposta ao tratamento estabelecido, a redução da dose do medicamento oncológico também deve

ser considerada. Casos refratários graves podem até exigir a suspensão do tratamento oncológico.<sup>5,6</sup> O tratamento eficaz pode ser continuado durante a duração da terapia com trametinibe.<sup>1</sup> É importante destacar que essas reações estão associadas à boa atividade antitumoral.

Os inibidores de MEK mostraram bons resultados no tratamento de tumores neurológicos associados. O tratamento eficaz deve ter como objetivo, idealmente, não diminuir a dose de trametinibe, mas deve ser considerado em casos refratários, exigindo abordagem multidisciplinar obrigatória entre especialistas em Oncologia e Dermatologia.

## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

Macarena Nougues: Elaboração e redação do manuscrito; análise dos dados.

Paula Carolina Luna: Obtenção dos dados; revisão do manuscrito.

Darío Macas Ordoñez: Edição do manuscrito; visualização dos dados e *layout* gráfico.

Luciana Tirelli: Elaboração e redação do manuscrito; supervisão do projeto.

Margarita Larralde: Revisão crítica e revisão do manuscrito.

Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

## Conflito de interesses

Nenhum.

## Referências

1. Anforth R, Liu M, Nguyen B, Uribe P, Kefford R, Clements A, et al. Acneiform eruptions: a common cutaneous toxicity of the MEK inhibitor trametinib. *Australas J Dermatol*. 2014;55:250–4.
2. Ronsley R, Hounjet CD, Cheng S, Rassekh SR, Duncan WJ, Dunham C, et al. Trametinib therapy for children with neurofibromatosis type 1 and life-threatening plexiform neurofibroma or treatment-refractory low-grade glioma. *Cancer Med*. 2021;10:3556–64.
3. Manousaridis I, Mavridou S, Goerdts S, Leverkus M, Utikal J. Cutaneous side effects of inhibitors of the RAS/RAF/MEK/ERK signalling pathway and their management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:11–8.
4. Fabbrocini G, Panariello L, Caro G, Cacciapuoti S. Acneiform rash induced by EGFR inhibitors: review of the literature and new insights. *Skin Appendage Disord*. 2015;1:31–7.
5. Andrews ED, Garg N, Patel AB. A retrospective chart review on oral retinoids as a treatment for epidermal growth factor receptor inhibitor and mitogen-activated protein kinase inhibitor induced acneiform eruptions. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:998–1000.
6. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer. Part II. Targeted therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:217, e1-217.e11; quiz 227-8.

Macarena Nougues , Luciana Laura Tirelli ,  
Paula Carolina Luna , Darío Macas Ordoñez   
e Margarita Larralde 

*Departamento de Dermatologia, Hospital Aleman de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, CABA, Argentina*

\* Autor para correspondência.

E-mail: macarenanougues@gmail.com (M. Nougues).

Recebido em 23 de outubro de 2024; aceito em 18 de novembro de 2024

## CARTAS - TERAPIA

### Lúpus eritematoso sistêmico induzido por oxcarbazepina: desafio clínico ☆☆☆



Prezado Editor,

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) desencadeado por medicamentos é efeito adverso grave, frequentemente identificado incorretamente dentro da gama das doenças de eritema multiforme (EM), apresentando desafios diagnósticos significantes.

Paciente do sexo masculino, de 46 anos, foi encaminhado em virtude de erupção cutânea eritematosa, em forma de alvo e coalescente, de início agudo nas últimas 48 horas. O histórico do paciente incluía pressão arterial elevada e transtorno psiquiátrico *borderline*, em tratamento com hidroclorotiazida e oxcarbazepina por mais de dois anos. Recentemente, paracetamol e metamizol foram adicionados em decorrência de infecção pelo vírus Epstein-Barr (VEB), havia um mês. Ao exame físico, lesões eritemato-violáceas e em alvo confluentes acometiam a face com distribuição em “asa de borboleta”, bem como a mucosa oral, pescoço e tronco superior. Denução foi observada de maneira intermitente (figs. 1–2). Dor e rigidez articulares também estavam presentes.

A histopatologia de pele revelou degeneração vacuolar da camada basal, queratinócitos necróticos e infiltrado inflamatório linfocítico e polimorfonuclear superficial e perivascular (fig. 3). Concomitantemente, a imunofluorescência direta (IFD) demonstrou depósitos granulares de IgM e C3 na junção dermoepidérmica. Outros marcadores de IFD (IgG, IgA e fibrinogênio) mostraram resultados negativos.

Os exames de sangue mostraram trombocitopenia ( $110 \times 10^9/L$ ), linfopenia ( $0,5 \times 10^9/L$ ), anticorpos nucleares (ANA) positivos em título de 1:40 com padrão homogêneo e baixos níveis de C3 (70). Não havia proteinúria.



**Figura 1** Erupção cutânea coalescente, eritematosa, em forma de alvo, com distribuição cefalocaudal e erosão central afetando a face, o pescoço, a parte superior do tronco.

A oxcarbazepina e o metamizol foram suspensos, e o tratamento com metilprednisolona intravenosa (60 mg/dia) em regime decrescente foi iniciado, com resolução completa das lesões cutâneas e dos parâmetros hematológicos e imunológicos. Posteriormente, foi realizado um teste de transformação linfocitária (TTL) com oxcarbazepina ( $0,2 - 2 - 20 \mu g/mL$ ) e metamizol (fig. 4). O teste demonstrou proliferação principalmente de células CD3 e CD4, com alguma proliferação de células CD19 e CD56, com oxcarbazepina. Não foi observada resposta proliferativa com metamizol.

LES induzido por oxcarbazepina foi, portanto, diagnosticado.

A rara coexistência de lesões do espectro EM-Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)-Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e LES representa desafio diagnóstico ao se discutir um

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501154>

☆ Como citar este artigo: López-Vera E, Gómez-Moyano E, Ayala-Blanca M, Salas-Cassinello M. Oxcarbazepine induced systemic lupus erythematosus: a clinical challenge. An Bras Dermatol. 2025;100:501154.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, Espanha.



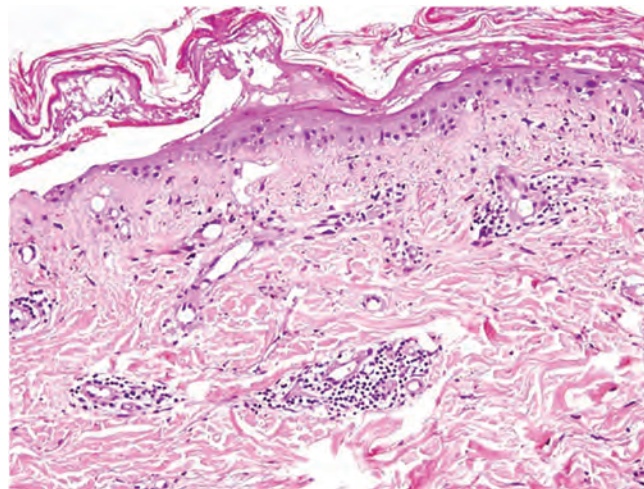


**Figura 2** Erupção cutânea eritematosa coalescente com erosão central na parte superior do dorso.

paciente com histórico de doença infecciosa (VEB) e tratamento farmacológico (oxcarbazepina).

Inicialmente, a morfologia das lesões do EM e do LES poderia ser remanescente da síndrome de Rowell (SR), mas Torchia et al., que atualizaram os critérios da SR em 2012, defenderam definição mais rigorosa, restringindo seu uso na presença de gatilhos infecciosos ou farmacológicos.<sup>1</sup>

Embora a titulação de anticorpos anti-histona não tenha sido realizada, a normalização dos valores do complemento,

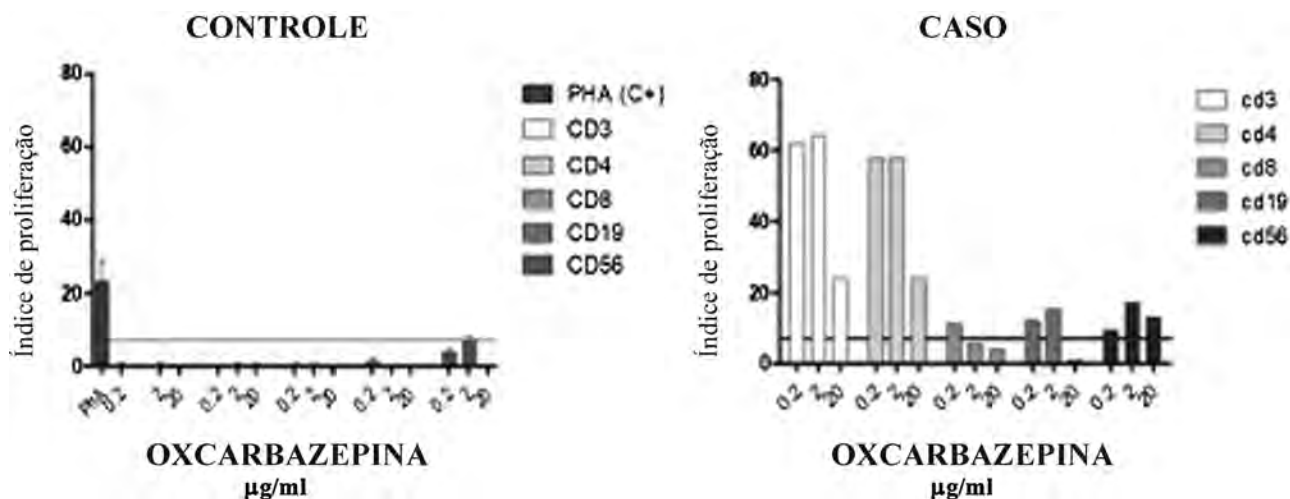


**Figura 3** Achados histológicos mostrando necrose epidérmica focal e degeneração vacuolar da camada basal, com infiltrados perivascularares e dérmicos superiores linfomonocitários e neutrófilos (coloração de Hematoxilina & eosina, 100x).

leucócitos e títulos de ANA após a suspensão do fármaco corroboram o diagnóstico de lúpus induzido por fármacos.<sup>2</sup> A diferenciação entre NET-SSJ clássico e lúpus com lesões semelhantes a NET-SSJ depende da história clínica (latência da exposição ao fármaco suspeito), critérios sorológicos (ANA+) e distribuição das lesões (fotodistribuição no LES, predominância do tronco em NET-SSJ).<sup>2,3</sup> Os critérios anatomopatológicos podem fornecer informações adicionais, embora os achados nessas entidades frequentemente se sobreponham.<sup>1,3</sup>

Portanto, a evolução clínica desse paciente sugere LES induzido por oxcarbazepina com lesões semelhantes a SSJ-NET, provavelmente precipitadas por infecção prévia por VEB.

Embora a infecção por VEB já tenha se resolvido, ele é um conhecido disruptor da imunidade, que pode levar ao



**Figura 4** Teste de transformação linfocitária (TTL) controlada com oxcarbazepina (0,2 - 2 - 20 µg/mL). O teste demonstra proliferação principalmente de células T CD3 e CD4 específicas para o fármaco, com alguma proliferação de células CD19 e CD56, com oxcarbazepina. A proliferação de células CD56 sugere reação citotóxica.



desenvolvimento de certas neoplasias, doenças autoimunes e toxicodermias.<sup>4</sup>

A própria oxcarbazepina tem sido associada a diversas condições, incluindo LES, EM, SSJ e NET. Neste paciente, a reatividade *in vitro* dos linfócitos T citotóxicos (LTC) à oxcarbazepina sugere que ela seja um fator causal.<sup>2,5</sup>

Uma ampla variedade de medicamentos tem sido associada ao LES induzido por drogas (LID). Procainamida, hidralazina e quinidina tipicamente produzem LID clássico, que está mais fortemente associado à produção de anticorpos anti-histona.<sup>6</sup>

Entretanto, outros grupos farmacológicos foram associados ao LID, com menor taxa de positividade anti-histona, como anticonvulsivantes, minociclina, propiltiouracil e estatinas.<sup>3,6,7</sup>

Em conclusão, embora a classificação de pacientes com SSJ-NET e sintomas de LES possa ser desafiador, seu manejo é semelhante e envolve a retirada do medicamento desencadeante, o fornecimento de cuidados de suporte e o uso de corticosteroides ou imunossuppressores em casos refratários.

### Suporte financeiro

Nenhum.

### Contribuição dos autores

Eduardo López Vera: Contribuiu para a conceituação do relato de caso e revisão; obtenção e análise dos dados clínicos; revisão da literatura; e elaboração e redação do manuscrito. Desempenhou papel central na coordenação do desenvolvimento do artigo e na garantia de sua conclusão.

Elisabeth Gómez Moyano: Supervisionou todos os aspectos do estudo, incluindo a conceituação e o desenho do estudo. Realizou revisões críticas ao manuscrito, garantindo sua precisão científica e alinhamento com as diretrizes clínicas. Ofereceu orientação durante a interpretação dos achados clínicos e a síntese da literatura. Aprovou a versão final do manuscrito para submissão.

María Ayala Blanca: Contribuiu para a revisão da literatura, identificando referências relevantes e incorporando os principais achados na seção de discussão. Realizou revisões e *feedback* sobre os aspectos clínicos do manuscrito, particularmente relacionados à discussão dos achados anatomopatológicos.

María Salas Cassinello: Contribuiu para a revisão da literatura, identificando referências relevantes e incorporando os

principais achados na seção de discussão. Forneceu revisões e *feedback* especificamente sobre os achados laboratoriais do caso clínico.

### Conflito de interesses

Nenhum.

### Referências

1. Torchia D, Romanelli P, Kerdel FA. Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis associated with lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:417–21.
2. Álvarez-Lario B, Bártulos-Iglesias M, Colazo-Burlato M, Macarrón-Vicente J. Carbamazepine-induced systemic lupus erythematosus: a case-based review. *Eur J Rheumatol*. 2019;6:48–54.
3. Pretel M, Marquès L, España A. Drug-induced lupus erythematosus. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:18–30.
4. Jog NR, James JA. Epstein Barr virus and autoimmune responses in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2021;11:623944.
5. Kumkamthornkul P, Udnæ S, Tansit T, Tuchinda P, Srinoulprasert Y. Evaluation of a lymphocyte transformation test and cytokine detection assay to identify phenytoin and carbamazepine provoked DRESS or SJS/TEN in epilepsy patients. *Int Immunopharmacol*. 2018;63:204–10.
6. Vaglio A, Grayson PC, Fenaroli P, Gianfreda D, Boccaletti V, Ghigeri GM, et al. Drug-induced lupus: traditional and new concepts. *Autoimmun Rev*. 2018;17:912–8.
7. Alvarez-Lario B, Bartulos-Iglesias M, Colazo-Burlato M, Macarrón-Vicente J. Carbamazepine-induced systemic lupus erythematosus: a case-based review. *Eur J Rheumatol*. 2019;6:48–54.

Eduardo López Vera <sup>a,\*</sup>, Elisabeth Gómez Moyano <sup>a</sup>, María Ayala Blanca <sup>b</sup> e María Salas Cassinello <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Dermatologia, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, Espanha

<sup>b</sup> Departamento de Patologia, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, Espanha

<sup>c</sup> Departamento de Alergia, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, Espanha

\* Autor para correspondência.

E-mail: elopez.vera@outlook.es (E. López Vera).

Recebido em 14 de novembro de 2024; aceito em 29 de novembro de 2024



## CARTAS - TERAPIA

### Alopecia psoriasiforme paradoxal secundária ao secuquinumabe: relato de caso ☆☆☆



Prezado Editor,

A psoríase é doença crônica imunomediada que frequentemente pode estar associada a outras doenças imunorreguladas. Uma delas é a hidradenite supurativa, que demonstrou aumentar o risco de psoríase em 3,24 vezes em comparação com a população em geral (IC95% 2,27–2).<sup>1</sup>

O desenvolvimento de terapias biológicas permitiu o tratamento de ambas as condições. Atualmente, o adalimumabe, anticorpo monoclonal contra o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), e o secuquinumabe, anticorpo que tem como alvo a interleucina (IL)17A, são aprovados para o tratamento de ambas as doenças. Ambos são geralmente seguros e bem tolerados, mas podem causar efeitos adversos, como reações paradoxais.

O presente relato descreve uma paciente do sexo feminino de 42 anos diagnosticada com hidradenite supurativa estágio II de Hurley e psoríase em placas de longa data afetando o couro cabeludo, axilas, dobras inframamárias e área genital. Ela havia recebido vários tratamentos sistêmicos para controle da hidradenite com resultados insuficientes, incluindo antibióticos (doxiciclina e combinação de rifampicina-clindamicina) e retinoides (isotretinoína e acitretina). As lesões de psoríase foram tratadas principalmente com tratamentos tópicos, obtendo controle parcial.

Para tratar ambas as condições, foi iniciada terapia biológica com adalimumabe, obtendo-se boa resposta inicial. Entretanto, após um ano, o tratamento perdeu eficácia no controle da hidradenite supurativa, levando à troca para secuquinumabe em dezembro de 2022.

Três meses após o início do secuquinumabe, a paciente apresentou piora significativa da psoríase, com lesões disseminadas e duas grandes placas eritematosas e ceratóticas no couro cabeludo (regiões occipital e parietal) com pústulas foliculares e áreas sugerindo flutuação. O diagnóstico diferencial incluiu folliculite decalvante, celulite dissecante e outras causas de alopecia cicatricial (fig. 1). Biopsias foram realizadas em ambas as placas, e amostras foram coletadas para culturas bacterianas e fúngicas.

Dada essa deterioração clínica, o secuquinumabe foi descontinuado, e a terapia foi trocada para guselcumabe, inibidor de IL23. Além disso, foi prescrito tratamento com acetona de fluocinolona e creme de framacetina, bem como doxiciclina oral por três meses.

A análise histopatológica das biopsias, processadas em cortes verticais e horizontais, revelou aumento significativo nos índices de telógeno e velus. Perda e atrofia das glândulas sebáceas, dilatação infundibular com afinamento do epitélio folicular e denso infiltrado inflamatório linfocítico perifolicular foram observados sem envolvimento da interface. A epiderme exibia acantose psoriasiforme e paraceratose. Esses achados histológicos foram consistentes com alopecia psoriásica (fig. 2). As culturas foram negativas.

Após o tratamento, a paciente apresentou melhora significativa em ambas as condições, incluindo repilação completa de placas alopécicas no couro cabeludo, sem sinais de psoríase, exceto por descamação residual mínima (fig. 3).

Reações paradoxais envolvem o início ou agravamento de doenças imunomediadas decorrentes do uso de anticorpos monoclonais. As principais reações psoriasiformes paradoxais ao tratamento biológico incluem psoríase palmoplantar (42,9%), psoríase em placas (14,7%) e psoríase do couro cabeludo (7%).<sup>2</sup>

A alopecia psoriasiforme paradoxal é um tipo emergente e pouco compreendido de reação paradoxal descrita nos últimos anos. Foi relatada com mais frequência com medicamentos anti-TNF- $\alpha$ , com poucos casos documentados com inibidores de IL17 e IL12/23.<sup>3–7</sup> A alopecia psoriasiforme pode ser histologicamente diferenciada de outros tipos de alopecia pela atrofia das glândulas sebáceas.<sup>8</sup> Essa é uma questão controversa, pois alguns autores aceitam que pode ser possível diferenciar essa condição de alopecia psoriásica primária pela presença de eosinófilos e células plasmáticas no infiltrado inflamatório. Enquanto isso, outros autores defendem o mesmo espectro da doença, com achados histopatológicos semelhantes em biopsias de pele.<sup>9</sup> Casos de

DOI referente ao artigo:

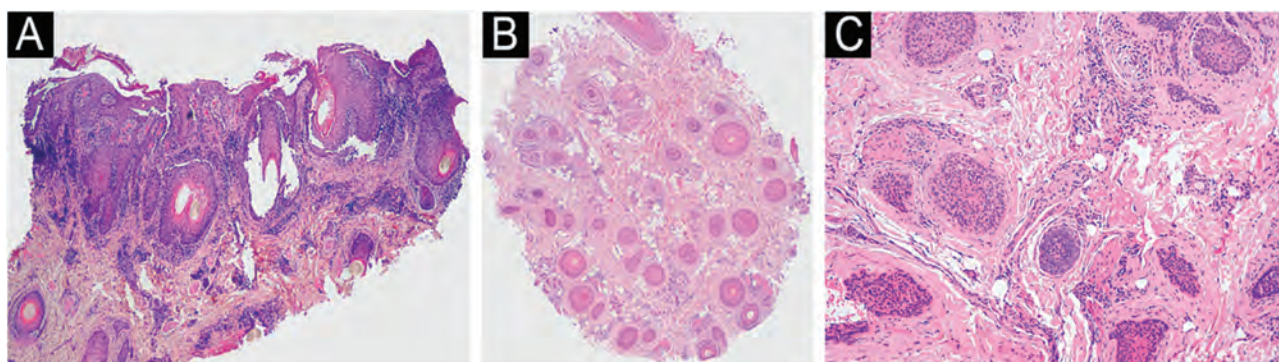
<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501155>

☆ Como citar este artigo: Rodriguez IS, Castillo Gutiérrez M, Pinedo-Moraleda F, Aranegui Arteaga B. Paradoxical psoriasiform alopecia secondary to secuquinumab: a case report. An Bras Dermatol. 2025;100:501155.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madri, Espanha e Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madri, Espanha.



**Figura 1** Grandes placas no couro cabeludo, nas regiões occipital e parietal, inicialmente mais eritematosas (A), que evoluíram com hiperqueratose significativa (B-C).



**Figura 2** Histopatologia com coloração pela Hematoxilina & eosina: (A) Corte vertical mostrando hiperplasia psoriasiforme, paraceratose e denso infiltrado inflamatório linfoplasmocitário (40 $\times$ ). (B) Corte horizontal mostrando preservação das unidades foliculares e aumento do índice telógeno (40 $\times$ ). (C) Atrofia das glândulas sebáceas (100 $\times$ ).



**Figura 3** Repilação parcial de placas de alopecia psoriásica após dois meses de tratamento com guselcumabe (A e B). Repilação completa após cinco meses de tratamento (C).

alopecia permanente foram descritos em pacientes com psoríase paradoxal do couro cabeludo.<sup>5,8</sup>

É recomendado considerar a descontinuação do medicamento causador para evitar a progressão para alopecia cicatricial, especialmente em casos graves que não respondam a medidas conservadoras.<sup>10</sup> Entretanto, a decisão de suspender o tratamento deve ser individualizada com base na relação risco-benefício e na gravidade da alopecia.

No presente caso, a sequência temporal, os achados clínicos e as características histopatológicas levaram ao diagnóstico de alopecia psoriasiforme paradoxal induzida por inibidores de IL17 (secuquinumabe). Este é um dos poucos casos relatados na literatura, demonstrando resposta

muito boa após a descontinuação do secuquinumabe e o início da terapia com guselcumabe.

### Suporte financeiro

Nenhum.

### Contribuição dos autores

Inés Segovia Rodríguez: Preparação do rascunho original, revisão, edição, leitura e aprovação da versão publicada do manuscrito.



María Castillo Gutiérrez: Preparação do rascunho original, revisão e edição, leitura e aprovação da versão publicada do manuscrito.

Fernando Pinedo Moraleda: Preparação do rascunho original, supervisão, revisão e edição, leitura e aprovação da versão publicada do manuscrito.





Beatriz Aranegui Arteaga: Concepção, metodologia, supervisão, revisão, edição, leitura e aprovação da versão publicada do manuscrito.

## Conflito de interesses

Nenhum.

## Referências

1. Gau SY, Preclaro IAC, Wei JC, Lee CY, Kuan YH, Hsiao YP, et al. Risk of psoriasis in people with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2022;13:1033844.
2. Megna M, De Lucia M, Gallo L, Lauro W, Picone V, Fabbrocini G, et al. Psoriatic alopecia and paradoxical psoriasis induced by adalimumab successfully treated with certolizumab: clinical, trichoscopic, and in vivo reflectance confocal microscopy features. *Skin Appendage Disord*. 2023;9:207–10.
3. Munera-Campos M, Ballesca F, Carrascosa JM. Paradoxical reactions to biologic therapy in psoriasis: a review of the literature. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2018;109:791–800.
4. Yajima M, Akeda T, Kondo M, Habe K, Yamanaka K. Alopecia diffusa while using interleukin-17 inhibitors against psoriasis vulgaris. *Case Rep Dermatol*. 2019;11:82–5.
5. Tan TL, Taglia L, Yazdan P. Drug-induced psoriasiform alopecia associated with interleukin-17 inhibitor therapy. *J Cutan Pathol*. 2021;48:771–4.
6. Tirelli LL, Alfaro A, Citera G, Echeverría CM. Nonscarring alopecia secondary to secukinumab. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113:1011–3.
7. Mihailescu M, Cibull T, Joyce J. Development of drug-induced psoriasiform alopecia in a pediatric patient on ustekinumab. *J Cutan Pathol*. 2021;48:1523–5.
8. Afanasiev OK, Zhang CZ, Ruhoy SM. TNF-inhibitor associated psoriatic alopecia: diagnostic utility of sebaceous lobule atrophy. *J Cutan Pathol*. 2017;44:563–9.
9. Doyle LA, Sperling LC, Baksh S, Lackey J, Thomas B, Vleugels RA, et al. Psoriatic alopecia/alopecia areata-like reactions secondary to anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy: a novel cause of noncicatricial alopecia. *Am J Dermatopathol*. 2011;33:161–6.
10. Osório F, Magro F, Lisboa C, Lopes S, Macedo G, Bettencourt H, et al. Anti-TNF- $\alpha$  induced psoriasiform eruptions with severe scalp involvement and alopecia: report of five cases and review of the literature. *Dermatology*. 2012;225:163–7.

Inés Segovia Rodríguez <sup>a,\*</sup>, María Castillo Gutiérrez <sup>a</sup>,  
Fernando Pinedo-Moraleda <sup>b</sup>  
e Beatriz Aranegui Arteaga <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid, Espanha

<sup>b</sup> Departamento de Patología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, Espanha

\* Autor para correspondência.

E-mail: ines.segovia@salud.madrid.org (I.S. Rodríguez).

Recebido em 26 de novembro de 2024; aceito em 1 de janeiro de 2025





## CARTAS - TERAPIA

### Estabilização de xantogranuloma necrobiótico recalcitrante e agressivo com tofacitinibe<sup>☆,☆☆</sup>



Prezado Editor,

O xantogranuloma necrobiótico (XGN) é uma forma de histiocitose não Langerhans caracterizada pelo desenvolvimento de pápulas e placas infiltradas amarelo-alaranjadas; a localização mais comum é a área periorbital. Ocasionalmente, há envolvimento extracutâneo, incluindo envolvimento ocular, respiratório, cardíaco ou cerebral. Até 80% dos casos estão associados a gamopatia monoclonal e outras neoplasias.<sup>1</sup> O tratamento do XGN é complexo e os dados sobre opções terapêuticas são limitados, tornando pouco clara a melhor abordagem para o tratamento. O presente relato descreve o caso de paciente do sexo feminino com XGN refratário que apresentou resposta adequada ao tofacitinibe, inibidor não seletivo de Janus Kinase (JAK), que bloqueia preferencialmente JAK1 e JAK3.

A paciente, mulher de 54 anos, apresentou-se ao Departamento de Dermatologia com XGN refratário. As lesões apareceram entre os 18 e 20 anos (> 30 anos de evolução) e, ao longo de sua vida, ela foi tratada com corticosteroides tópicos, intralesionais e sistêmicos, metotrexato, múltiplas cirurgias, laser de CO<sub>2</sub>, hidroxycloquina, fototerapia extracorpórea, rituximabe, imunoglobulina intravenosa (IVIG) e ciclofosfamida. Apesar do último tratamento (ciclofosfamida), combinado com corticosteroides sistêmicos, a condição clínica era progressiva. Não havia outro envolvimento cutâneo ou sistêmico, e os exames laboratoriais, incluindo eletroforese de proteínas, eram normais. Ao exame (fig. 1), placas amareladas de envolvi-

mento palpebral e periorcular bilateral foram observadas, predominantemente no lado esquerdo. As lesões tinham superfície brilhante e borda circundante levemente eritematosa; eram duras, profundamente aderentes e causavam alguma restrição visual no olho esquerdo. A última histopatologia (fig. 2) e todas as anteriores foram compatíveis com XGN com envolvimento profundo (invasão muscular), também confirmado por ultrassonografia e ressonância magnética (RM). Dado o quadro clínico refratário, lesões ativas e múltiplos tratamentos anteriores, a equipe multidisciplinar decidiu por terapia com tofacitinibe, inicialmente na dose de 5 mg/12 horas; em virtude da boa tolerância, a dose foi aumentada para 10 mg/12 horas após três meses. Após um ano de tratamento (fig. 3), as lesões haviam se estabilizado, e até mesmo o tamanho de algumas delas havia diminuído, especialmente ao nível da pálpebra superior esquerda, onde a restrição visual havia melhorado. Elas também eram menos evidentes à palpação, e a borda circundante estava menos eritematosa. As lesões permaneceram as mesmas na revisão de 18 meses. A tolerabilidade durante 1,5 anos de tratamento foi adequada, exceto por afecção respiratória superior, que exigiu a descontinuação do tratamento por alguns dias aos dez meses de tratamento, durante os quais a paciente relatou piora das lesões. Não houve outros efeitos adversos, e os exames laboratoriais de seguimento foram normais. Na RM cefálica de seguimento em 1,5 ano, as lesões permaneceram estáveis. Dada a resposta terapêutica adequada, foi decidido continuar o tratamento.

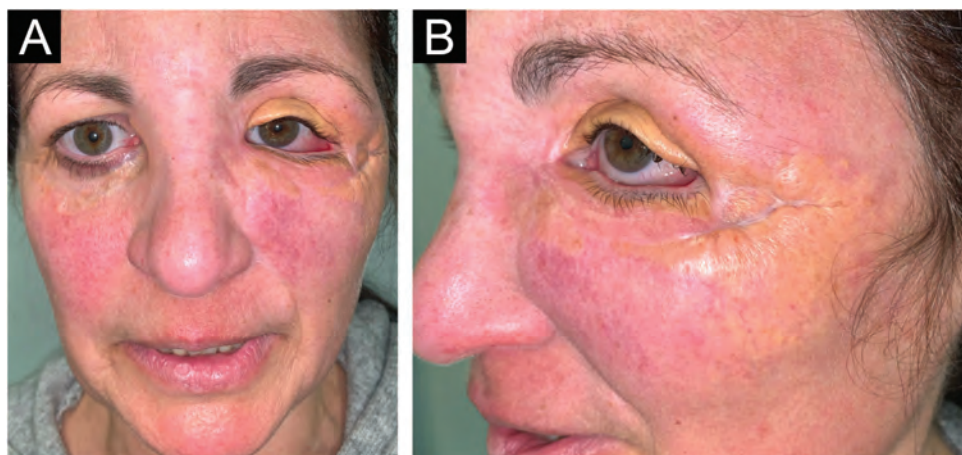
A etiologia do XGN, que se acredita estar relacionada à homeostase lipídica alterada dos macrófagos, ainda não foi esclarecida. Recentemente, variantes ABCG5/G8 foram identificadas que codificam heterodímeros contendo domínios transportadores e transmembrana essenciais para o transporte reverso do colesterol e depuração de esteróis.<sup>1</sup> O acúmulo de partículas lipídicas pode levar à regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina (IL) 6 e o fator de necrose tumoral alfa. Estudos em animais mostraram que os inibidores de JAK podem prevenir a trans-sinalização de IL6, o que pode explicar a eficácia do tofacitinibe no XGN nessa paciente.<sup>2</sup> Do mesmo modo, foi relatado que a via JAK desempenha papel na manutenção de granulomas. Assim, a inibição de JAK pode promover a resolução do granuloma, como foi descrito em outras doenças granulomatosas, como granuloma anular<sup>3</sup> e

DOI referente ao artigo:

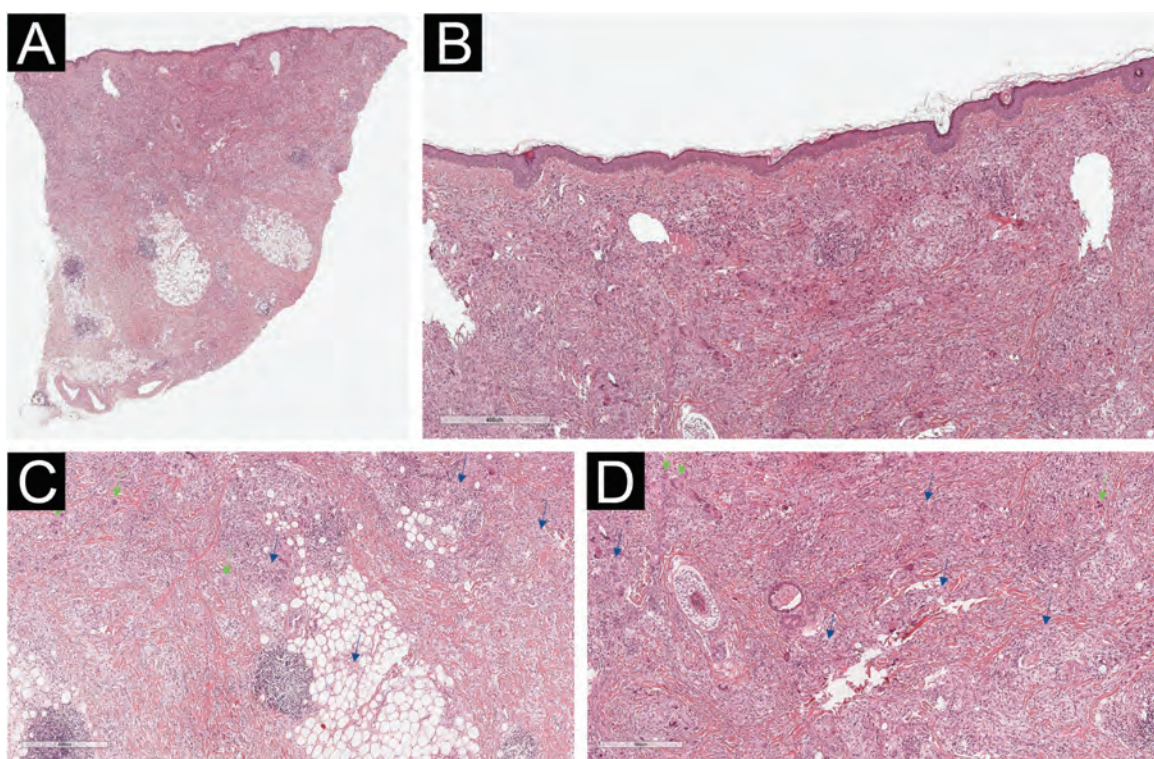
<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501159>

☆ Como citar este artigo: Mansilla-Polo M, Abril-Pérez C, Martín-Torregrosa D, Botella-Estrada R. Stabilization of a recalcitrant and aggressive necrobiotic xanthogranuloma with tofacitinib. An Bras Dermatol. 2025;100:501159.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valência, Espanha.



**Figura 1** Apresentação clínica das lesões antes do início do tofacitinibe. Placas amareladas, brilhantes e infiltradas localizadas ao redor das pálpebras e região periocular bilateralmente, com envolvimento mais pronunciado no olho esquerdo, onde causaram restrição visual. Eritema circundante às placas.

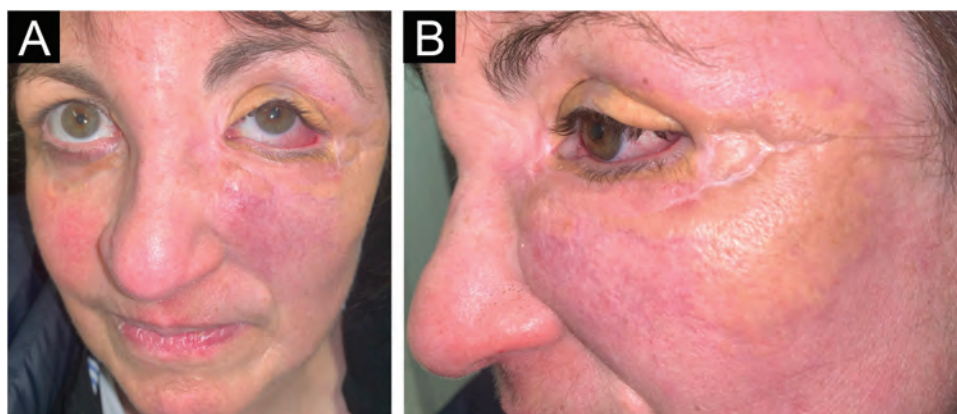


**Figura 2** Exame histológico da lesão da pálpebra inferior esquerda (Hematoxilina & eosina; painel A 20 $\times$ , painel B 80 $\times$ , painel C 140 $\times$ , painel D 160 $\times$ ). A histologia mostrou tecido fibroso colágeno na derme, intercalado com aumento da celularidade linfó-histiocítica com abundantes histiócitos espumosos (setas azuis nos painéis C e D) e células gigantes multinucleadas (setas verdes nos painéis C e D).

sarcoidose.<sup>3,4</sup> Por outro lado, o tratamento de XGN é desafiador e a melhor abordagem para o tratamento é incerta. Faltam ensaios clínicos randomizados, então a maioria das recomendações é baseada em estudos com evidências limitadas. Antes de iniciar o tratamento, é essencial descartar gamopatia monoclonal e malignidade associada.<sup>5,6</sup> Em geral, a terapia de primeira linha consiste em agentes alquilantes, como clorambucila, ciclofosfamida ou melfalano,

administrados com ou sem glicocorticoides sistêmicos. Outros tratamentos incluem IVIG, talidomida, lenalidomida, interferon  $\alpha$ -2a, plasmáfese, dapsona, antimaláricos, fototerapia, azatioprina, metotrexato ou rituximabe. Para lesões localizadas, tratamentos locais, como cirurgia ou terapia a laser de CO<sub>2</sub>, podem ser utilizados.<sup>5-7</sup> Essa paciente havia passado pela maioria desses tratamentos e ainda apresentava lesões refratárias com crescimento





**Figura 3** Apresentação clínica das lesões um ano após o início do tofacitinibe. Melhora das lesões, com diâmetro ligeiramente menor, borda menos ativa e melhora da restrição visual esquerda. De maneira similar, à palpação, as lesões pareciam menos infiltradas.

progressivo. Por esse motivo, e com base na eficácia relatada do tofacitinibe em casos isolados de doenças granulomatosas, incluindo histiocitoses como XGN<sup>2</sup> e retículo-histiocitose multicêntrica,<sup>8</sup> e não histiocitoses como granuloma anular<sup>3</sup> ou sarcoidose,<sup>3,4</sup> decidiu-se iniciar o tratamento com tofacitinibe. Embora seja necessário ter cautela ao tirar conclusões do tratamento de casos isolados, a eficácia do tofacitinibe observada nessa paciente, sendo um caso refratário, sugere-o como opção terapêutica para casos de XGN refratários. Entretanto, deve-se notar que os inibidores de JAK têm sido associados a vários efeitos colaterais, incluindo infecções (especialmente herpes-zóster e infecções respiratórias), eventos cardiovasculares (trombose, infarto), alterações hematológicas e possível risco aumentado de neoplasia.<sup>9,10</sup> Portanto, seu uso deve ser sempre justificado, e alternativas terapêuticas mais seguras devem ser oferecidas ao paciente, se disponíveis.

### Suporte financeiro

Nenhum.

### Contribuição dos autores

Miguel Mansilla-Polo: Gerenciou o tratamento clínico e os procedimentos; contribuiu para o desenvolvimento deste manuscrito; teve acesso aos dados; elaboração e redação do manuscrito.

Carlos Abril-Pérez: Gerenciou o tratamento clínico e os procedimentos; contribuiu para o desenvolvimento deste manuscrito; teve acesso aos dados; elaboração e redação do manuscrito

Daniel Martín-Torregrosa: Gerenciou o tratamento clínico e os procedimentos; contribuiu para o desenvolvimento deste manuscrito; teve acesso aos dados; elaboração e redação do manuscrito.





Rafael Botella-Estrada: Supervisionou o trabalho; teve acesso aos dados; elaboração e redação do manuscrito.

### Conflito de interesses

Nenhum.

### Referências

1. Chen PY, Tang ZL, Hong YY, Hsieh IJ, Li ZY, Zhou J, et al. Genetic aspects of necrobiotic xanthogranuloma. *JAMA Dermatol.* 2024;160:1125–8.
2. Shahriari N, Mazori DR, Merola JF. Intravenous immunoglobulin-refractory necrobiotic xanthogranuloma successfully treated with tofacitinib 2% cream. *JAAD Case Rep.* 2022;32: 41–3.
3. Damsky W, Thakral D, McGeary MK, Leventhal J, Galan A, King B. Janus kinase inhibition induces disease remission in cutaneous sarcoidosis and granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:612–21.
4. Damsky W, Thakral D, Emeagwali N, Galan A, King B. Tofacitinib treatment and molecular analysis of cutaneous sarcoidosis. *N Engl J Med.* 2018;379:2540–6.
5. Nelson CA, Zhong CS, Hashemi DA, Ashchyan HJ, Brown-Joel Z, Noe MH, et al. A multicenter cross-sectional study and systematic review of necrobiotic xanthogranuloma with proposed diagnostic criteria. *JAMA Dermatol.* 2020;156: 270–9.
6. Geoloaica LG, Pătrașcu V, Ciurea RN. Necrobiotic xanthogranuloma - case report and literature review. *Curr Health Sci J.* 2021;47:126–31.
7. Hansen I, Ghandili S, Abeck F, Booken N, Schneider SW. Therapy of necrobiotic xanthogranuloma - case series and review of the literature. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2023;21:1315–8.
8. Bruscas Izu C, Hörndler Argarate C, García Latasa de Aranibar FJ. Multicentric reticulohistiocytosis: a case report treated with tofacitinib. *Med Clin (Barc).* 2021;156:310–1.
9. 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.
10. Ryguta I, Pikiewicz W, Kaminiów K. Novel janus kinase inhibitors in the treatment of dermatologic conditions. *Molecules.* 2023;28:8064.

Miguel Mansilla-Polo <sup>a,b,\*</sup>, Carlos Abril-Pérez <sup>a,b</sup>,  
Daniel Martín-Torregrosa <sup>a,b</sup>  
e Rafael Botella-Estrada <sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> *Departamento de Dermatologia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valência, Espanha*

<sup>b</sup> *Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valência, Espanha*

<sup>c</sup> *Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina e Odontologia, Universitat de València, Valência, Espanha*

\* Autor para correspondência.

*E-mail:* miguel\_yecla96@hotmail.com (M. Mansilla-Polo).

Recebido em 27 de outubro de 2024; aceito em 22 de novembro de 2024



## CARTAS - TERAPIA

### Terapia bem-sucedida com imunoglobulina intravenosa em pêfigo paraneoplásico associado a carcinoma hepatocelular<sup>☆,☆☆</sup>

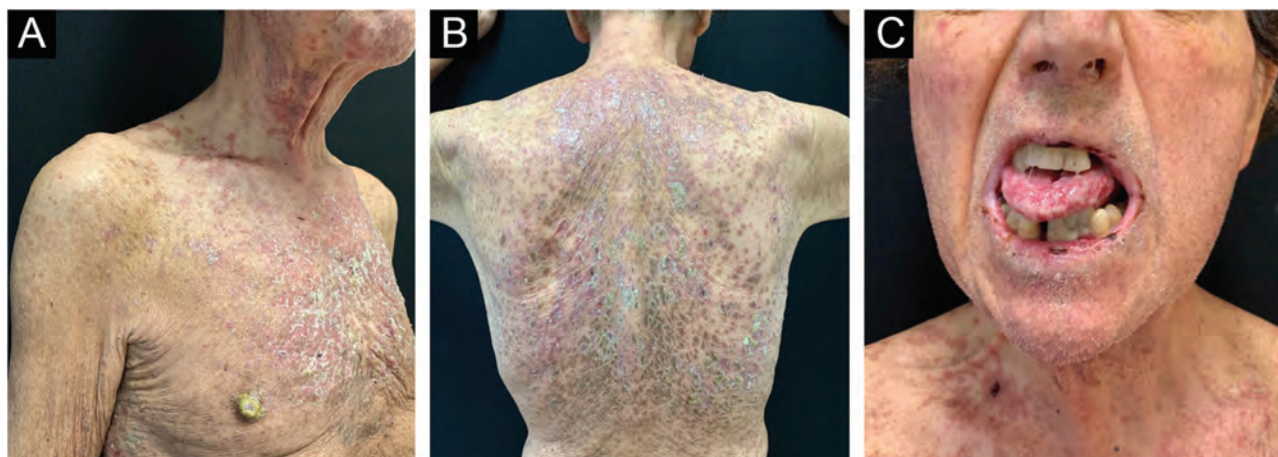


Prezado Editor,

Pêfigo paraneoplásico (PPN), ou síndrome paraneoplásica autoimune multiorgânica (PAMS, do inglês *paraneoplastic multiorgan autoimmune syndrome*), é doença bolhosa autoimune caracterizada por envolvimento grave, frequentemente intratável, da membrana mucosa e lesões cutâneas polimórficas, classicamente associada a neoplasias hematológicas e, mais raramente, a tumores sólidos.<sup>1</sup> Tendo em vista a raridade desse distúrbio e a variabilidade da apresentação clínica, os médicos devem manter alto índice de suspeição para PPN/PAMS a fim de evitar diagnóstico

tardio. Em 2021, os critérios diagnósticos para PPN/PAMS foram revisados para melhor abranger a natureza heterogênea dessa síndrome: o diagnóstico é estabelecido quando os três critérios principais são atendidos (mucosite com ou sem envolvimento da pele, malignidade interna concomitante e evidência de autoanticorpos antiplaqueta), ou quando dois critérios principais e dois menores estão presentes (acantólise e/ou dermatite liquenoide de interface observada na histopatologia com ou sem necrose de queratinócitos; e imunofluorescência [IF] direta mostrando coloração intercelular e/ou da membrana basal).<sup>2</sup> O tratamento do PPN permanece um desafio clínico;<sup>3</sup> corticosteroides sistêmicos ainda são a primeira linha de tratamento para pacientes com PPN. Opções adicionais para o controle da doença incluem agentes poupadores de esteroides convencionais, rituximabe e imunoglobulina intravenosa (IgIV).

O presente relato descreve o caso raro de PPN associado a carcinoma hepatocelular, controlado com sucesso com



**Figura 1** (A–B) Pápulas e placas hiperqueratóticas, eritematosas e acastanhadas, disseminadas no tronco. (C) Erosões na língua e mucosa labial cobertas por crostas hemorrágicas.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501153>

☆ Como citar este artigo: Ramos J, Afonso C, Roda A, Fonseca C. Successful intravenous immunoglobulin therapy in paraneoplastic pemphigus associated with hepatocellular carcinoma. *An Bras Dermatol.* 2025;100:501153.

☆☆ Trabalho realizado no ULS Almada-Seixal, Almada, Portugal.

terapia com IgIV em combinação com corticosteroides sistêmicos.

Paciente do sexo masculino, caucasiano, de 81 anos, recentemente diagnosticado com carcinoma hepatocelular inoperável, foi encaminhado ao departamento por mucosite oral dolorosa com seis meses de duração, associada a disfonia, disfagia e perda ponderal significativa (34%). Ele já havia concluído vários tratamentos para mucosite oral, incluindo terapia antiviral, antifúngica e corticosteroide sistêmico, sem melhora. Também digno de nota, no contexto da investigação da disfagia, o paciente havia sido submetido a endoscopia digestiva alta, que revelou esofagite erosiva de baixo grau.

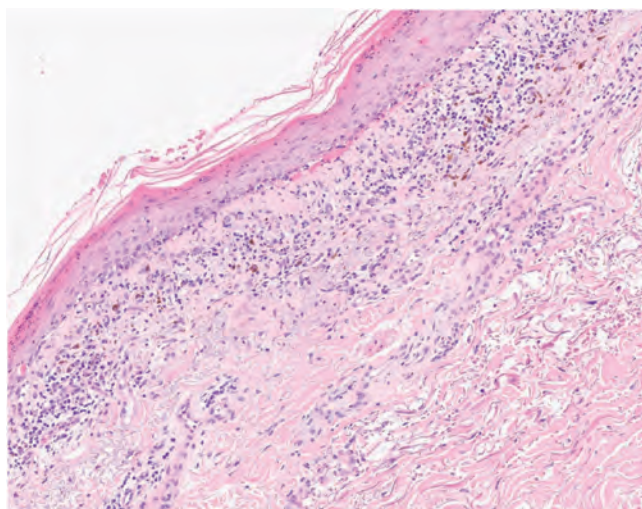
Além da mucosite oral, nos últimos três meses, o paciente desenvolveu erupção cutânea disseminada, caracterizada por pápulas e placas hiperkeratóticas eritemato-acastanhadas no tronco (fig. 1A-B). O exame clínico da mucosa oral mostrou erosões na língua, mucosa bucal e labial, recobertas por crostas hemorrágicas (fig. 1C).

O exame histológico da biopsia de pele revelou dermatite de interface liquenóide (fig. 2). Anticorpos séricos IgG anti-desmogleína 3 e IgG anti-envloplasma foram detectados por ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA). O estudo de imunofluorescência direta da pele perilesional foi negativo.

Portanto, o diagnóstico de PPN foi estabelecido considerando o quadro clínico de mucosite erosiva crônica associada a neoplasia maligna, juntamente com a detecção de anticorpos anti-envloplasma.<sup>2</sup>

Além do sorafenibe para o tratamento do carcinoma hepatocelular, o paciente foi tratado com prednisolona 1 mg/kg/dia (60 mg) com redução progressiva da dose. Aproximadamente seis semanas depois, houve melhora significativa das lesões cutâneas (fig. 3A-B).

Apesar do tratamento com prednisolona e terapia direcionada para o carcinoma hepatocelular, os sintomas de disfagia e disfonia oral pioraram em virtude das erosões orais dolorosas persistentes, comprometendo a nutrição do paciente. Nesse momento, foi administrada IgIV (2 g/kg/ciclo dividido em cinco dias) em combinação com prednisolona oral 60 mg/dia, com redução progressiva da dose, o que



**Figura 2** Na derme, observa-se infiltrado inflamatório linfo-histiocítico intersticial moderado, com incontinência pigmentar moderada, associado a alterações de interface (Hematoxilina & eosina; 150×).

resultou em melhora clínica significativa. Um mês após o ciclo intravenoso, havia apenas algumas lesões na mucosa oral (fig. 3C). O paciente permaneceu clinicamente controlado, completando ciclos mensais de IgIV e prednisolona 30 mg/dia. Um ano após o diagnóstico, veio a óbito em casa após traumatismo craniano.

Este caso de PPN foi associado a tumor sólido. Nesse contexto, as evidências que apoiam o uso de rituximabe são menos claras. Além disso, a administração de rituximabe ou outros imunossuppressores convencionais pode promover a progressão tumoral em virtude de imunossupressão significativa. Portanto, a combinação de corticosteroides sistêmicos com IgIV foi considerada a escolha mais segura. Além disso, a IgIV tem sido utilizada com sucesso em outras doenças bolhosas autoimunes, como pênfigo vulgar e pênfigo foliáceo, e é particularmente útil em casos refratários à terapia de primeira linha ou quando o uso de imunossuppressores convencionais não é seguro.<sup>4,5</sup>



**Figura 3** (A-B) Quadro clínico seis semanas após tratamento com corticoides sistêmicos, com melhora das lesões cutâneas. (C) Quadro clínico quatro semanas após ciclo inicial de IgIV em associação com corticoides sistêmicos, com melhora significativa da mucosite oral.

Em conclusão, o presente caso ilustra rara associação entre PPN e carcinoma hepatocelular. É importante destacar a eficácia e a segurança da terapia com IgIV em associação com corticosteroides sistêmicos nessa afecção. Que seja de conhecimento dos autores, existem apenas dois outros casos de PPN relacionados a carcinoma hepatocelular relatados na literatura, ambos tratados com corticosteroides sistêmicos e azatioprina, com melhora clínica das lesões orais em apenas um deles.<sup>6,7</sup>

## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

José Ramos: Elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

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

Ângela Roda: Elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

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





## Conflito de interesses

Nenhum.

## Referências

1. Antiga E, Bech R, Maglie R, Genovese G, Borradori L, Bockle B, et al. S2k guidelines on the management of paraneoplas-

- tic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:1118–34.
2. Huang S, Anderson HJ, Lee JB. Paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: Part II. Diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2024;91:13–22.
3. Decaux J, Ferreira I, Van Eeckhout P, Dachelet C, Magremanne M. Buccal paraneoplastic pemphigus multi-resistant: case report and review of diagnostic and therapeutic strategies. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2018;119:506–9.
4. Almeida HL Jr, Wieczorek J, Santana M, Leite C. Successful treatment of erythrodermic pemphigus foliaceus with intravenous immunoglobulin. *An Bras Dermatol*. 2024;99:156–8.
5. Bostan E, Gülseren D, Ersoy Evans S, Elçin G, Karaduman A, Atakan N. Efficacious treatment of pemphigus vulgaris by intravenous immunoglobulin during pregnancy and postpartum period. *Dermatol Ther*. 2020;33.
6. Hinterhuber G, Drach J, Riedl E, Böhler K, Ferenci P, Wolff K, et al. Paraneoplastic pemphigus in association with hepatocellular carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:538–40.
7. Yokokura H, Demitsu T, Kakurai M, Umemoto N, Azuma R, Yamada T, et al. Paraneoplastic pemphigus mimicking erosive mucosal lichen planus associated with primary hepatocellular carcinoma. *J Dermatol*. 2006;33:842–5.

José Ramos <sup>a,\*</sup>, Cláudia Afonso <sup>b</sup>, Ângela Roda <sup>a</sup> e Cristina Fonseca <sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Departamento de Dermatologia e Venereologia, ULS Almada-Seixal, Almada, Portugal*

<sup>b</sup> *Departamento de Gastroenterologia, ULS Almada-Seixal, Almada, Portugal*

\* Autor para correspondência.

E-mail: jalramos@campus.ul.pt (J. Ramos).

Recebido em 9 de novembro de 2024 7 de dezembro de 2024; aceito em 12 de dezembro de 2024





## CARTAS - TERAPIA

### Repigmentação bem-sucedida com ritlecitinibe e fototerapia domiciliar combinada em caso intratável de vitiligo generalizado ☆,☆☆



Prezado Editor,

O vitiligo generalizado geralmente requer tratamento sistêmico em decorrência das grandes áreas de lesão. Glicocorticoides sistêmicos e imunossuppressores tradicionais são limitados no tratamento por seus efeitos colaterais. Recentemente, novos agentes surgiram, direcionados à Janus quinase (JAK), família de tirosina quinases que regula a sinalização de citocinas. Os inibidores de JAK são opção promissora para o tratamento do vitiligo por meio de aplicação oral ou tópica.<sup>1</sup> O ritlecitinibe é um inibidor oral de JAK aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de alopecia areata grave. Em um estudo de fase 2b, o ritlecitinibe demonstrou melhora significativa no *Facial Vitiligo Area Scoring Index* em pacientes com vitiligo não segmentar ativo.<sup>2</sup>

O presente relato de caso descreve paciente com vitiligo generalizado refratário a corticosteroides sistêmicos e tópicos, que respondeu bem ao ritlecitinibe oral combinado com fototerapia por lâmpada Excimer de 308 nm para uso domiciliar.

O paciente do sexo masculino de 26 anos com vitiligo há cinco anos. Pequena mancha branca foi encontrada no abdome, que então aumentou gradualmente. O paciente começou a tomar ervas tradicionais e aplicar pomada de tacrolimus 0,1% nas áreas afetadas, mas as lesões progrediram sem controle, finalmente se espalhando pelo tronco, coxas, palmas e plantas. Em 2021, o paciente veio até a clínica; foi diagnosticado com vitiligo progressivo e começou a

receber injeções de betametasona para controlar a doença, combinadas com fototerapia ultravioleta B de banda estreita (NB-UVB) de corpo inteiro. Quanto à terapia com injeção de betametasona, Diprosan® (suspensão de 7 mg de composto de betametasona) foi injetado por via intramuscular, quatro doses, em um intervalo de três a quatro semanas. A fonte de radiação da fototerapia foi o sistema de terapia UV Waldmann, que usou lâmpadas fluorescentes Phillips TL-01 com espectro de radiação de 310–315 nm e pico de 311 nm. O paciente foi exposto à terapia NB-UVB duas vezes por semana, em dias não consecutivos, por 45 sessões, mas esses tratamentos não mostraram nenhuma eficácia evidente. A maioria das áreas do tronco, coxas, palmas e plantas foram afetadas pelo vitiligo. Durante o período de tratamento domiciliar, em 2024, o paciente tomou ritlecitinibe 50 mg, 1×/dia, combinado com fototerapia com lâmpada Excimer de 308 nm portátil em dias alternados. As doses iniciais de luz Excimer variaram de 180 mJ/cm<sup>2</sup> a 360 mJ/cm<sup>2</sup>, dependendo do local do corpo, com ajustes guiados por eritema pós-tratamento das doses subsequentes. Aproximadamente dois meses depois, o vitiligo desse paciente foi controlado e ele obteve cerca de 80% de repigmentação das lesões no tronco (fig. 1) e coxas, enquanto as palmas das mãos e plantas permaneceram sem repigmentação evidente. O paciente está em uso de ritlecitinibe por via oral há seis meses e atualmente está em terapia de manutenção na dose de 50 mg em dias alternados. Nenhum efeito adverso, incluindo anormalidade do metabolismo bioquímico, foi observado, mostrando que o ritlecitinibe foi seguro para o paciente.

O ritlecitinibe, um inibidor de JAK3/TEC, demonstrou alguns efeitos terapêuticos na alopecia areata ao inibir a IL-5 e a IFN-γ (o ritlecitinibe pode diminuir a produção de IFN-γ por meio de mecanismo indireto, relacionado à inibição da TEC quinase), que também são citocinas patogênicas no vitiligo e, portanto, podem ser usadas para tratar a doença. Estudo recente revelou que pacientes com vitiligo tratados com ritlecitinibe apresentaram regulação negativa de biomarcadores imunológicos e regulação positiva de marcadores relacionados aos melanócitos.<sup>3</sup>

Dados os resultados encorajadores do ensaio clínico de fase 2 do ritlecitinibe para o tratamento de vitiligo, o paciente usou voluntariamente esse medicamento *off-label* após apresentar falhas em tratamentos anteriores. A terapia oral com ritlecitinibe obteve grande melhora em dois meses. Embora a repigmentação tenha sido parcialmente atribuída à fototerapia, o ritlecitinibe desempenhou papel fundamental no sucesso deste caso, pois o paciente

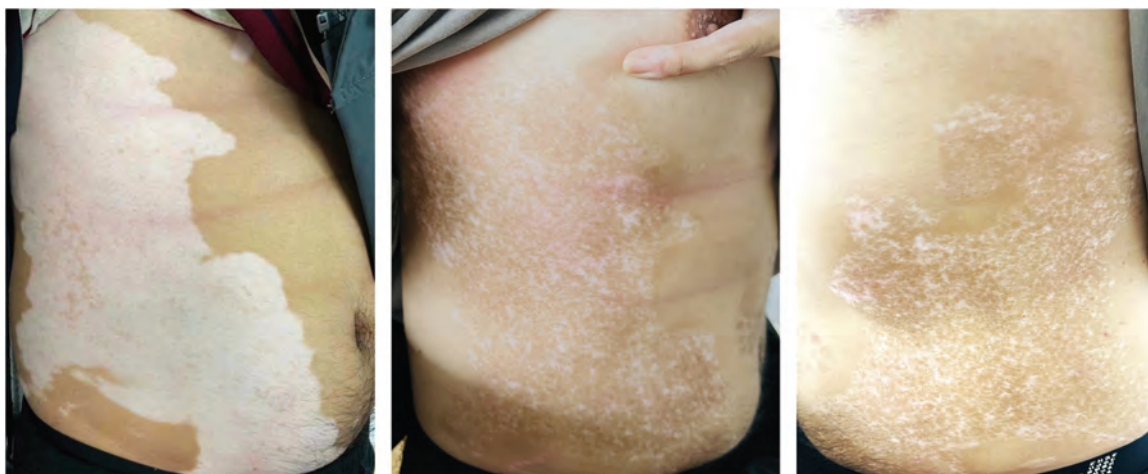
DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501157>

☆ Como citar este artigo: Sun XK, Xu AE. Successful repigmentation with ritlecitinib and combined home-based phototherapy in an intractable case of generalized vitiligo. *An Bras Dermatol*. 2025;100:501157.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou, Zhejiang Province, China.





**Figura 1** Lesões de vitiligo no tronco à direita na linha de base e repigmentação das lesões no tronco bilaterais após dois meses de ritlecitinibe combinado com fototerapia com luz Excimer de 308 nm.

já havia usado fototerapia várias vezes no passado com baixa eficácia, e os efeitos terapêuticos ideais apareceram somente após a administração oral do ritlecitinibe. Como estudado anteriormente, o JAKi tofacitinibe oral pode interromper a progressão do vitiligo ativo e, então, facilitar a repigmentação quando combinado com a fototerapia.<sup>4</sup> Vitiligo é doença autoimune; se a inflamação não tiver sido bem controlada, é difícil obter repigmentação eficaz com fototerapia isoladamente.

Além disso, o ritlecitinibe é altamente seletivo para JAK3. Os eventos adversos mais comuns do ritlecitinibe foram nasofaringite, infecção do trato respiratório superior e cefaleia, como observado em ensaio clínico para vitiligo<sup>2</sup> e tratamento de longo prazo de alopecia areata.<sup>5</sup> Não houve nenhuma reação adversa no paciente do presente caso, mas ainda é necessário monitorar de perto a ocorrência de efeitos colaterais.

Por fim, a fototerapia domiciliar deve ser considerada por seu valor econômico, boa tolerabilidade, adesão e eficácia.<sup>6</sup> No presente caso, tanto a medicação oral quanto a fototerapia com luz Excimer de 308 nm são realizadas em casa, fornecendo opção de tratamento conveniente para o paciente, achado importante do presente relato.

### Suporte financeiro

Nenhum.

### Contribuição dos autores

Xiu-Kun Sun: Contribuiu para a concepção, planejamento e análise de dados deste estudo.

Ai-E Xu: Contribuiu para a concepção, planejamento e análise de dados deste estudo.

### Conflito de interesses

Nenhum.

### Referências

1. Inoue S, Suzuki T, Sano S, Katayama I. JAK inhibitors for the treatment of vitiligo. *J Dermatol Sci.* 2024;113:86–92.
2. Ezzedine K, Peeva E, Yamaguchi Y, Cox LA, Banerjee A, Han G, et al. Efficacy and safety of oral ritlecitinib for the treatment of active nonsegmental vitiligo: a randomized phase 2b clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88:395–403.
3. Guttman-Yassky E, Del Duca E, Da Rosa IC, Bar J, Ezzedine K, Ye Z, et al. Improvements in immune/melanocyte biomarkers with JAK3/TEC family kinase inhibitor ritlecitinib in vitiligo. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153:161–72.
4. Sun XK, Sheng AQ, Xu AE. Tofacitinib for the treatment of refractory progressive vitiligo: a retrospective case series. *Dermatol Ther.* 2024;1–15.
5. King B, Soung J, Tziotzios C, Rudnicka L, Joly P, Gooderham M, et al. Integrated safety analysis of ritlecitinib, an oral JAK3/TEC family kinase inhibitor, for the treatment of alopecia areata from the ALLEGRO clinical trial program. *Am J Clin Dermatol.* 2024;25:299–314.
6. Jacob J, Pona A, Cline A, Feldman S. Home UV phototherapy. *Dermatol Clin.* 2020;38:109–26.

Xiu-Kun Sun e Ai-E Xu \*

*Departamento de Dermatologia, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou, China*

\* Autor para correspondência.

E-mail: xuaiehz@msn.com (A. Xu).

Recebido em 1 de outubro de 2024; aceito em 15 de dezembro de 2024

SOCIETATE BRASILEIRA  
DE DERMATOLOGIA

# Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br



## CARTAS - TERAPIA

### Uso de ustequinumabe no tratamento de psoríase grave em receptor de transplante de fígado ☆,☆☆



Prezado Editor,

Os agentes biológicos representam avanço importante no tratamento da psoríase, especialmente em casos moderados a graves que não respondem às terapias convencionais. Eles agem precisamente em alvos moleculares específicos, proporcionando controle eficaz da doença e melhorando substancialmente a qualidade de vida dos pacientes.<sup>1</sup>

Em receptores de transplante de órgãos sólidos (RTOS), o uso de biológicos ganha importância clínica ainda maior. Esses pacientes, que requerem imunossupressão contínua para evitar a rejeição do enxerto, frequentemente apresentam exacerbação da psoríase induzida por medicamentos como corticosteroides. Além disso, a toxicidade de medicamentos como a ciclosporina em órgãos transplantados e o aumento do risco de infecções e malignidades tornam o tratamento desses casos ainda mais complexo.<sup>2</sup>

A literatura recente destaca a eficácia e a segurança dos biológicos no tratamento da psoríase em RTOS, mas enfatiza a necessidade de abordagem cautelosa ao selecionar essas terapias. Casos clínicos documentados demonstram que, embora os produtos biológicos ofereçam melhora significativa, o monitoramento cuidadoso do paciente é essencial em virtude das potenciais interações com medicamentos imunossupressores e do risco de complicações graves.<sup>3,4</sup>

Em 2023, um estudo revisou a literatura sobre pacientes com psoríase submetidos a transplante de órgãos sólidos e que receberam terapia biológica. A análise identificou 13 casos, incluindo oito transplantes de fígado, quatro transplantes de rim e um transplante de pâncreas-rim, nos quais os pacientes, tratados principalmente com etanercepte e

ustequinumabe (UST), mostraram respostas positivas sem complicações em períodos variando de cinco meses a seis anos.<sup>4</sup>

O estudo também destacou três casos específicos: o primeiro, um homem que foi submetido a transplante de rim e mostrou melhora significativa após recidiva grave de psoríase, tratado com UST; o segundo, um paciente de transplante de fígado com psoríase grave que respondeu positivamente ao tratamento com etanercepte; e, por fim, uma receptora de transplante renal com psoríase desde a infância que obteve excelente resposta após 30 semanas de tratamento com risankizumabe.<sup>4</sup>

O presente relato descreve um paciente do sexo masculino de 35 anos com histórico de hipertensão e psoríase em placas leve, tratado com metotrexato (15 mg semanalmente) por sete meses, que desenvolveu insuficiência hepática aguda decorrente de cirrose criptogênica, necessitando de transplante de fígado. Inicialmente, após o transplante, o paciente foi mantido em terapia imunossupressora com tacrolimus e micofenolato mofetil, apresentando boa resposta da doença cutânea (escore PASI < 5). Entretanto, um ano depois, houve progressão da doença para placas extensas por todo o corpo e couro cabeludo, impactando negativamente sua qualidade de vida.

O tratamento com acitretina (50 mg/dia ou 0,5 mg/kg/dia) proporcionou melhora parcial por três anos, mas houve falha secundária. Foi iniciada fototerapia UVB de banda estreita, resultando em piora clínica com transformação para psoríase pustulosa (fig. 1), que se resolveu gradualmente com a reintrodução de acitretina. Após o transplante, o paciente desenvolveu obesidade, doença renal crônica e esteatose hepática. A elevação dos lipídios séricos com o uso de acitretina e a contraindicação ao metotrexato e à ciclosporina por complicações adicionais limitaram as opções terapêuticas.

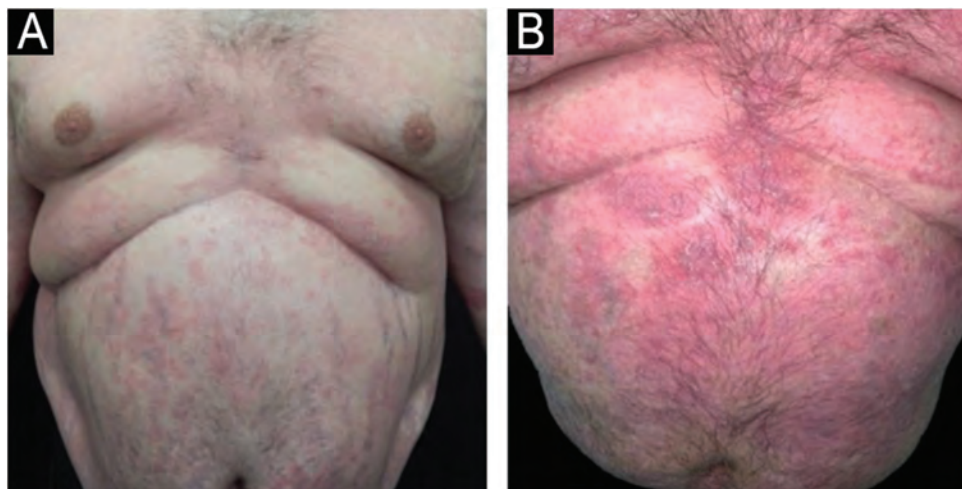
Após avaliação multidisciplinar, o paciente foi tratado com UST, anticorpo monoclonal direcionado à subunidade p40 comum às interleucinas 12 e 23. Com dose de indução de 90 mg (peso 100 kg), ele atingiu PASI100 após a primeira dose de manutenção (12 semanas depois). O controle da psoríase foi mantido com dosagem a cada 12 semanas por três anos, embora tenha havido recorrência de placas nos membros e abdome, atingindo PASI < 75. PASI90 foi novamente alcançado pela redução do intervalo para oito semanas, pois a otimização da dose ou redução do intervalo são recomendadas nas informações do produto, sem comprometer a segurança do tratamento. O paciente permaneceu bem

DOI referente ao artigo:

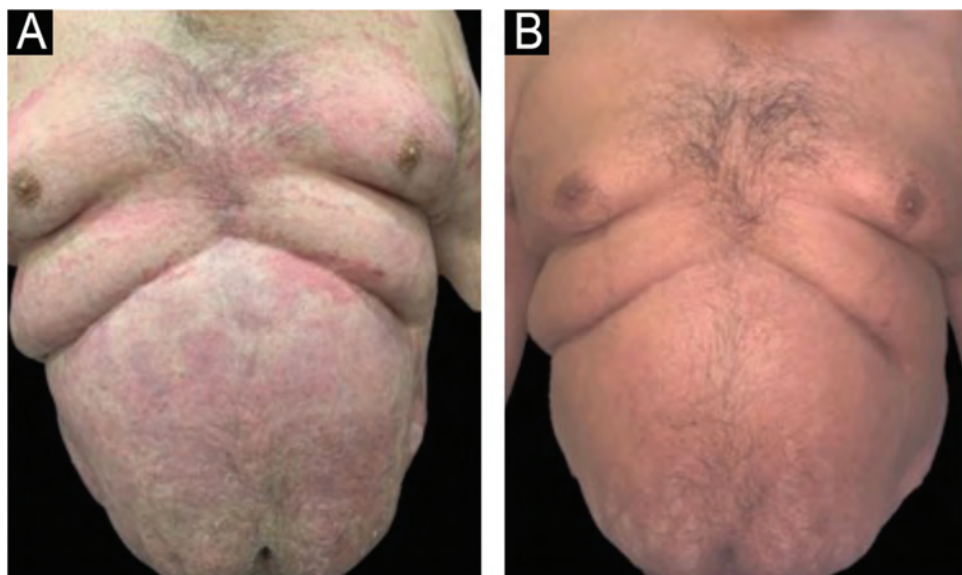
<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501156>

☆ Como citar este artigo: Costa TA, Palo JS, Magalhães RF. Use of ustekinumab in the treatment of severe psoriasis in a liver transplant recipient. An Bras Dermatol. 2025;100:501156.

☆☆ Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Clínica Médica, Ambulatório de Dermatologia, Hospital Universitário da Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brasil.



**Figura 1** (A) Psoríase em placas e estrias no tronco antes da acitretina. (B) Erupção pustulosa após fototerapia.



**Figura 2** (A) Placas eritemato-escamosas infiltrativas no tronco antes do ustequinumabe. (B) Dez meses após o início do ustequinumabe, nenhuma lesão presente.

controlado por cinco anos, sem evidências de lesões e com função hepática estável (fig. 2).

O risco de hepatotoxicidade e as interações complexas entre imunossupressores e terapias para psoríase estão entre as condições que tornam o tratamento em RTOS desafiador. O UST oferece alternativa com segurança comprovada, pois é o anti-interleucina mais antigo disponível no mercado brasileiro e apresenta diversos relatos nesse perfil de pacientes. Entretanto, a ausência de diretrizes específicas e a necessidade de abordagens individualizadas ressaltam a complexidade do manejo dessa condição, destacando a importância de mais pesquisas para aprimorar o tratamento.<sup>5</sup>

Este caso reforça que o UST pode ser opção eficaz e segura para o controle da psoríase em receptores de transplante de fígado sem comprometer a função hepática por longo período, destacando a importância de estratégias

terapêuticas personalizadas e a necessidade de monitoramento rigoroso e mais pesquisas.

### Suporte financeiro

Nenhum.

### Contribuição dos autores

Tiago Almeida Santos Costa: Concepção e planejamento do estudo; obtenção dos dados; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

Juliana Schinzari Palo: Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

Renata Ferreira Magalhães: Revisão crítica de conteúdo intelectual importante; participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito.

## Conflito de interesses

Nenhum.

## Referências

1. Lee HJ, Kim M. Challenges and future trends in the treatment of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2023;24:13313.
2. Blasco MC, Doyle C, Siona SD, Raghallaigh SN. Use of biologics for psoriasis in solid organ transplant recipients. *Australas J Dermatol.* 2024;65:276–9.
3. Meyer F, Weil-Verhoeven D, Prati C, Wendling D, Verhoeven F. Safety of biologic treatments in solid organ transplant recipients: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51:1263–73.
4. Meneghello LP, Schulz DG, Costa LPD, de Carvalho AVE. Case series: psoriasis in solid organ transplant patients and immunobiological agents. *An Bras Dermatol.* 2023;98:678–81.
5. Jensen NC, Robins J, Snyder AM, Harris R, Ferris LK, Johnson L. Psoriasis in the transplant population. *Arch Dermatol Res.* 2023;315:1109–28.

Tiago Almeida Santos Costa , Juliana Schinzari Palo   
e Renata Ferreira Magalhães \*

*Departamento de Clínica Médica, Ambulatório de Dermatologia, Hospital Universitário da Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brasil*

\* Autor para correspondência.  
E-mail: renatafm@unicamp.br (R.F. Magalhães).

Recebido em 18 de setembro de 2024; aceito em 6 de novembro de 2024



30<sup>a</sup>  
radesp

18<sup>o</sup> 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:

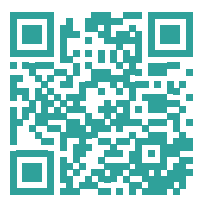




79º CSBD  
2026

FORTALEZA 10 A 12 DE SETEMBRO

*Nosso próximo encontro!*



APROXIME A CÂMERA  
DO CELULAR E  
INSCREVA-SE!

REALIZAÇÃO:



GESTÃO 2025/2026