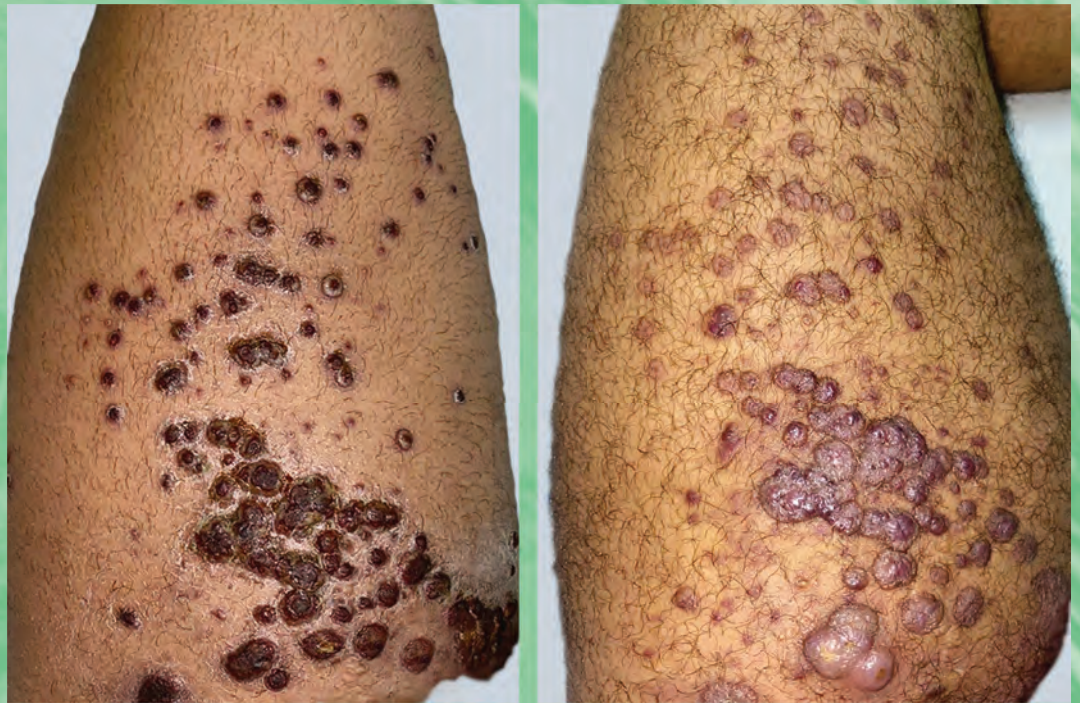


Anais Brasileiros de Dermatologia

VOLUME 100 ■ NÚMERO 5 ■ 2025

FI = 3,6



Sarcoma de Kaposi sobre cicatrizes de Mpox — Relato de caso

Ribeiro Júnior J.P., et al



www.anaisdedermatologia.org.br

- ❑ Lesão por pressão: atualização sobre conceitos gerais, aspectos clínicos e achados laboratoriais – Parte I
- ❑ Penfigoide bolhoso: análise epidemiológica, clínica e terapêutica de 189 pacientes em centro terciário no Brasil
- ❑ Urticária crônica espontânea: atualização na patogênese e implicações terapêuticas
- ❑ Fenol na Dermatologia: evidências atualizadas sobre eficácia e segurança
- ❑ Inteligência artificial em dermatoses inflamatórias: onde estamos e para onde vamos?



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE DERMATOLOGIA

Vem aí o Dezembro Laranja!

Mês de conscientização e prevenção
ao **câncer da pele**.

CAMPANHA 2025



DEZEMBRO
LARANJA

CAMPANHA DO
CÂNCER DE PELE

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

PROTEGER A PELE É PROTEGER A SAÚDE

Anais Brasileiros de Dermatologia

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia

ABD

www.anaisdedermatologia.org.br

PERIODICIDADE BIMESTRAL

EDITOR CIENTÍFICO

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

EDITORES CIENTÍFICOS ASSOCIADOS

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

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

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

EQUIPE TÉCNICA

Nazareno Nogueira de Souza

BIBLIOTECÁRIA

Vanessa Zampier



SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA
Afiliada à Associação Médica Brasileira



SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

Diretoria 2025-2026

Presidente:

Carlos Baptista Barcaui | RJ

Vice-Presidente:

Lauro Lourival Lopes Filho | PI

Secretária Geral:

Francisca Regina Oliveira Carneiro | PA

Tesoureiro:

Márcio Soares Serra | RJ

1a Secretária:

Rosana Lazzarini | SP

2a Secretária:

Juliana Kida | SC

INDEXAÇÕES

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

ACESSO ONLINE

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

QUALIS/CAPES

- Medicina I B2
- Medicina II B2

CONSELHO EDITORIAL NACIONAL

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

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

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

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

ATENÇÃO:

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



ELSEVIER www.elsevier.com

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

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

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

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

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



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

NOTICE:

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



ELSEVIER www.elsevier.com

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

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

Volume 100. Número 5. Setembro/Outubro 2025

Sumário

Educação médica continuada

- Lesão por pressão: atualização sobre conceitos gerais, aspectos clínicos e achados laboratoriais - Parte I 501187
Bruna Cristina Velozo, Michelle Venâncio Hong, Larissa Cassiano Bernardo, Meire Cristina Novelli e Castro, Jose Contreras-Ruiz e Luciana Patricia Fernandes Abbade

Artigo originais

- Ensaio clínico randomizado do curativo de hidrofibra com prata *versus* pomada de collagenase para úlceras venosas: análise de bactérias produtoras de biofilme e clonalidade bacteriana 501162
Taís Lopes Saranholi, Natalie Carlos Ferreira Mello Sampaio, Hélio Amante Miot, Stéfani Thais Alves Dantas, Vera Lucia Moraes Rall e Luciana Patricia Fernandes Abbade
- Exposição ao arsênio e risco de câncer de pele (melanoma e não melanoma): revisão sistemática e metanálise..... 501161
Lijiao He, Meiying Wei, Qikui Yang, Yun Huang and Zuyuan Wei
- Inteligência artificial para diagnóstico de doenças dermatológicas eritemato-descamativas: contribuições tecnológicas para a atenção primária 501169
Raiza Brito Cipriano, Wilson Falco Neto, Fabiano N. Barcellos Filho e Alexandre Dias Porto Chiavegatto Filho
- Subpopulações de células B em lesões de hanseníase: desvendando a complexa interação..... 501184
Luis Alberto Ribeiro Fróes Junior, Carla Pagliari, Maria Angela Bianconcini Trindade e Mirian Nacagami Sotto
- Penfigoide bolhoso: análise epidemiológica, clínica e terapêutica de 189 pacientes em centro terciário no Brasil..... 501163
Cecília Mirelle Almeida Honorato, Claudia Giuli Santi, Celina Wakisaka Maruta, Valeria Aoki e Denise Miyamoto
- Perfil clínico-demográfico, fatores agravantes, comorbidades e qualidade de vida em pacientes com rosácea: estudo multicêntrico brasileiro (GBPER: Grupo Brasileiro de Pesquisas e Estudos em Rosácea) 501160
Renan Rangel Bonamigo, Paula Barea, Juliano Peruzzo, Juliana Boza, Hélio Amante Miot, Edileia Bagatin, Luiz Mauricio Costa Almeida, Giovanni Indelicato Milano, Carla Wanderley Gayoso de Lima, Linácia Freitas Vidal, Fabiola Rosa Picosse, Bruna Manuella de Figueiredo Afonso e Clivia Maria Moraes de Oliveira
- Avaliação da expressão gênica da via de sinalização da *Tirosina Quinase-2 (TYK2)* e da presença do polimorfismo de nucleotídeo único rs12720356 no sangue periférico de pacientes com psoríase grave e perda de resposta ao tratamento sistêmico..... 501165
Paola Borges Eckstein Canabrava, Roll Stanley Beauge, Samir de Figueiredo Azouz, Renata Velozo Timbó, Luciana Pereira Freire Martins, Bruna Côrtes Rodrigues, Naiara Daris dos Santos, Marcella Palhano Medeiros, Andréa Monteiro de Araújo, Agenor de Castro Moreira dos Santos Júnior, Carla Nunes de Araújo, Otávio de Toledo Nóbrega, Patrícia Shu Kurizky, Licia Maria Henrique da Mota e Ciro Martins Gomes
- Relação das respostas do FricTest® com o *Urticaria Activity Score*, *Urticaria Control Test* e escalas de qualidade de vida em pacientes com dermatografismo sintomático..... 501147
Ömer Faruk Kırac, Mustafa Tosun, Rukiye Yasak Güner e Melih Akyol
- Xeroderma pigmentoso: experiência de 12 anos em seguimento por dermatoscopia digital e microscopia confocal de reflectância em um centro de câncer no Brasil 501182
Joyce Gouvêa Freire, Tatiana Cristina Moraes Pinto Blumetti, Rafaela Brito de Paula e Juliana Casagrande Tavoloni Braga

Revisão

- Urticária crônica espontânea: atualização na patogênese e implicações terapêuticas 501198
Paulo Ricardo Criado, Roberta Fachini Jardim Criado, Hélio Amante Miot, Beatrice Martinez Zugaib Abdalla, Helena Zenedin Marchioro e Renan Rangel Bonamigo
- Fenol na Dermatologia: evidências atualizadas sobre eficácia e segurança 501200
Carolina Reato Marçon

Artigo especial

- Inteligência artificial em dermatoses inflamatórias: onde estamos e para onde vamos? 501164
Dimitri Luz Felipe da Silva, Rafael Rubinho, Ariany Denofre, Sandra Avila e Renata Ferreira Magalhães

Cartas - Investigação

- Perfil epidemiológico e principais alérgenos identificados em casos de queilite alérgica de contato 501170
Bruna Cavaleiro de Macedo Souza, Laiza Bertolucci Ferrero, Mariana de Figueiredo Silva Hafner e Rosana Lazzarini
- Expressão do receptor de hidrocarboneto arílico (AhR) na pele com melasma facial em comparação com pele
sã perilesional 501181
Carolina Nunhez da Silva, Tony Fernando Grassi, Hélio Amante Miot e Ana Cláudia Cavalcante Espósito
- Revisitando um século da Dermatologia: uma análise dos temas dos artigos dos Anais Brasileiros de Dermatologia
(1925-2025) 501197
Thays Herbst Carvalho, Aluisio José de Oliveira Monteiro Neto, Laís Acioli Lins, Milena Aguiar Alencar de Oliveira, Mateus Harmad Char e Hélio Amante Miot
- Esporotricose na Amazônia: série de 46 casos com ênfase na transmissão zoonótica 501171
Luiza Rennó Rocha de Oliveira, Isabela de Nazaré Tavares Cardoso Souza, Murilo dos Santos Souza, Carla Andrea Avelar Pires, Maria Amélia Lopes dos Santos e Francisca Regina Oliveira Carneiro
- Uso de imunobiológicos na hidradenite supurativa de início pediátrico: série de casos 501188
Gilberto Pires da Rosa, Sofia Magina, Carmen Lisboa, Filomena Azevedo, Alberto Mota e Maria João Cruz

Cartas - Caso clínico

- Aparecimento de carcinoma basocelular em malformação capilar não tratada 501190
Catalina Buchroithner, Nelson Lobos, Gabriel Neely, Arturo Madrid, Valentina Darlic e Alex Castro
- Hemangioendotelioma composto: relato de neoplasia rara 501166
Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu, Carolina Aparecida de Almeida Ferreira e Gisele Alborghetti Nai
- Técnica de *derm dotting* para detectar componente microinvasivo em lentigo maligno e subsequente controle
de margem com técnica de excisão em estágios modificada 501191
Nelson Lobos-Guede, Pablo Vargas-Mora, Gabriela Coulon, Chantal Caussade, Valentina Darlic e Magdalena Delgado
- Sarcoma de Kaposi sobre cicatrizes de Mpox - Relato de caso 501186
José Paulo Ribeiro Júnior, Thaís Barros Felipe Jabour, Liana Franco de Sousa Barros e Juliana Carlos Gonçalves Rego
- Angio-histiocitoma de células multinucleadas: entidade independente ou variante de dermatofibroma?
Rosetas e linhas brancas brilhantes como novos achados dermatoscópicos 501183
Sara Becerril Andrés, Eduardo de la Rosa Fernández e Jesús del Pozo Losada
- Fasciite necrotizante causada por *Stenotrophomonas maltophilia* no pescoço de criança previamente
hígida 501179
Giovanna Gelli Carrascoza, Denis Miyashiro, Murilo Perin da Silva, Talita Georgeana Baratieri Pinheiro, Suheyli Pollyana Pereira Ribeiro e José Antonio Sanches
- Reação liquenoide paradoxal durante tratamento com dupilumabe - Relato de caso e revisão de literatura 501192
Fuchen Huang, Zequn Tong, Xueting Zeng, Jiawen Chen, Ying Zou e Chao Ji

Erosões penianas: manifestação inicial atípica do pêfigo vulgar.....	501189
<i>Hugo J. Leme, José Ramos, António Magarreiro Silva, Ana Isabel Gouveia e João Alves</i>	
Síndrome da encefalopatia posterior reversível em paciente tratado com ustequinumabe	501177
<i>Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu, Naira M. de A. Guaresemin e Murilo de Oliveira Lima Carapeba</i>	
Tumor maligno da bainha do nervo periférico metastático recidivante associado a neurofibromatose I: caso raro com imuno-histoquímica atípica	501199
<i>Luis Regagnan Dias, Beatriz Zimermano Coimbra, Marcelo Tiezzi, Mayndra Mychelle Landgraf e Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu</i>	
Mielodisplasia cutis refratária em paciente com progressão para leucemia mieloide aguda	501185
<i>Miguel Mansilla-Polo e Daniel Martín-Torregrosa</i>	

Cartas - Dermatopatologia

Invasão dupla: caso inédito de metástases de dois sítios primários distintos coexistindo em uma única lesão cutânea	501195
<i>Matheus Alves Pacheco, Amanda Amaro Pereira, Leonardo Simas Abi Saab, Rúbia Tabata Rigatti, Oscar Cardoso Dimatos e Athos Paulo Santos Martini</i>	
A relevância da correlação clínico-patológica no diagnóstico da Doença de Rosai-Dorfman cutânea.....	501180
<i>Carolina Ferreira Baldecerra, Patrícia Imai Zanardi, Rafaella Cristine Zanatta, Silvio Cesar Franco Giovanni Filho e Cássio Rafael Moreira</i>	

Cartas - Tropical/Infecção parasitária

Fofo-hifomicose por <i>Cladosporium cladosporioides</i> : importância da identificação molecular em casos desafiadores	501196
<i>Olivia Silva Zanetti, Maria Paula Barbieri D'Elia, Sigrid de Sousa Dos Santos e Giannina Ricci</i>	

Cartas - Terapia

Omalizumabe para prurido colinérgico em paciente transplantado renal e em hemodiálise.....	501167
<i>Qing Shu, Xiang Zhong, Lixia Zhang e Qian Wang</i>	
Reação paradoxal semelhante a morfeia após início de dupilumabe para prurigo nodular	501193
<i>José González Fernández, Mariano Ara Martín, Sergio García González, Sara Pilar Martínez Cisneros, Mar García García e Sonia de la Fuente Meira</i>	
Tratamento bem-sucedido da doença de Sneddon-Wilkinson recalcitrante com secuquinumabe.....	501178
<i>Miguel Mansilla-Polo, Daniel Martín-Torregrosa, Vicent Martínez-Cozar e Rafael Botella-Estrada</i>	
Tratamento bem-sucedido de eritema anular eosinofílico refratário com tofacitinibe.....	501194
<i>Ying-Luo Niu, Hai-Yang He e Sheng Fang</i>	



EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA

Lesão por pressão: atualização sobre conceitos gerais, aspectos clínicos e achados laboratoriais – Parte I ☆☆☆



Bruna Cristina Velozo ^a, Michelle Venâncio Hong ^a,
Larissa Cassiano Bernardo ^a, Meire Cristina Novelli e Castro ^a,
Jose Contreras-Ruiz ^b e Luciana Patricia Fernandes Abbade ^{c,*}

^a Departamento de Enfermagem, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

^b Polanco Dermatological Center Los Cabos, Dr. Manuel Gea González General Hospital, Mexican Institute for Advanced Wound Care, México

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

Recebido em 23 de janeiro de 2025; aceito em 9 de março de 2025

PALAVRAS-CHAVE

Classificação;
Epidemiologia;
Fatores de risco;
Úlcera por pressão

Resumo Lesões por pressão continuam sendo um desafio significativo nos serviços de saúde. Elas impactam negativamente esses serviços, aumentando a carga de trabalho, o ônus financeiro e os custos diretos e indiretos relacionados à detecção, prevenção, tratamento e reabilitação. É de extrema importância que dermatologistas e outros profissionais de saúde tenham conhecimento sobre essas lesões. A primeira parte desta revisão discute o histórico e a terminologia das lesões por pressão, a epidemiologia em diferentes contextos, desde adultos até pacientes pediátricos e neonatais; a etiopatogenia, demonstrando o esquema atual do ciclo vicioso de isquemia e morte tecidual; os fatores de risco associados, tanto intrínsecos quanto extrínsecos; a classificação de todos os estágios das lesões por pressão com imagens clínicas; e as principais áreas anatómicas de risco em cada posição – lateral, sentada, supina, prona e com dispositivos médicos. Os diagnósticos diferenciais foram detalhados, incluindo dermatite associada à incontinência e a “úlcer terminal de Kennedy”, fornecendo suporte para avaliação e orientação adequadas sobre medidas preventivas e tratamento, que serão mais detalhados na Parte II desta revisão. O foco principal foi fornecer recursos para profissionais de saúde avaliarem, prescreverem e monitorarem holisticamente pacientes com lesões por pressão ou em risco de desenvolvê-las.

© 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.2025.501187>

☆ Como citar este artigo: Velozo BC, Hong MV, Bernardo LC, Novelli e Castro MC, Contreras-Ruiz J, Abbade LPF. Pressure injury: Update on general concepts, clinical aspects, and laboratory findings – Part I. An Bras Dermatol. 2025;100:501187.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: fernandes.abbade@unesp.br (L.P. Abbade).

Introdução

A lesão por pressão (LP), também conhecida como “úlceras por pressão”, é uma área localizada de lesão na pele e/ou tecido subjacente, geralmente sobre proeminência óssea. Pode se apresentar como área de pele aparentemente intacta com eritema que não embranquece, formação de bolhas ou úlcera com perda completa de pele e possível envolvimento de tecidos profundos subjacentes, como músculos e ossos. LP relacionada a dispositivos médicos foi definida como resultante do uso de dispositivos projetados e aplicados para fins diagnósticos ou terapêuticos. A LP resultante se adapta ao padrão ou formato do dispositivo.¹

A LP é condição persistente na área da saúde. Representa um dos problemas clínicos mais desafiadores, que impactam negativamente a vida dos pacientes nos aspectos emocional, psicológico, físico e social, reduzindo globalmente sua qualidade de vida.² A LP também tem repercussões nas instituições de saúde, levando ao aumento da carga de trabalho e do ônus financeiro. Infelizmente, sua incidência e ônus permanecem em níveis elevados,³ principalmente após a pandemia de COVID-19.⁴

O impacto econômico das LP inclui despesas com detecção, prevenção, tratamento e reabilitação.⁵ O custo do tratamento de uma LP por paciente por dia varia entre 1,71 e 470,49 euros em todos os cenários.⁶ Em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), as LP podem gerar custos ainda maiores, especialmente em feridas mais graves e profundas.⁵

Com base nas melhores evidências científicas disponíveis, esta revisão destaca a importância de dermatologistas e outros profissionais de saúde conhecerem as LP, particularmente sua capacidade de diagnosticar e diferenciar LP de outras lesões semelhantes de maneira eficaz. Além disso, considera os mecanismos mais atuais de desenvolvimento, classificações e aspectos clínicos das LP para apoiar os profissionais de saúde em suas rotinas clínicas. Isso inclui avaliar os pacientes quanto a potenciais fatores de risco para a tomada de medidas preventivas assertivas e facilitar a identificação precoce de LP para intervir e prevenir complicações prontamente.

Histórico das LP

As LP fazem parte da história humana desde a Antiguidade. A referência histórica mais antiga conhecida vem de paleopatologistas que identificaram extensas lesões de LP nos ossos isquiáticos e escápulas de uma múmia pertencente a uma idosa sacerdotisa de Amon da 21ª Dinastia do Antigo Egito (1070 a 945 a.C.).⁷ O primeiro registro escrito de LP corresponde a Hipócrates (460 a 370 a.C.), que descreveu o aparecimento dessas lesões em um paciente paralisado com disfunções da bexiga e do intestino.⁸

Durante o Renascimento, Ambroise Paré (1510 a 1590), considerado o pai da cirurgia moderna, fez a primeira descrição documentada de uma LP, concentrando-se em abordar sua causa para facilitar a cura.⁷

Medidas eficazes na prevenção e no tratamento de LP já estavam sendo implementadas no início do século XIX. Por exemplo, em 1806, J.E. Aronssen, de Berlim, enfatizou a importância da cama no cuidado ao paciente e apresentou

projetos para uma nova e aprimorada cadeira para inválidos, de sua invenção.⁹

O termo “*bed sore*” ou escara foi documentado pela enfermeira Florence Nightingale em 1859.¹⁰ Esse termo mantém sua associação com a cama, apesar do entendimento da época de que a LP pode ocorrer sempre que tecidos moles estão em contato com superfícies de suporte e do papel significativo desempenhado pelas forças de cisalhamento e deformação por cisalhamento. A adição de “ferida” implicava uma área em carne viva ou dolorida no corpo.¹

A partir da segunda metade do século passado, a conscientização sobre LP aumentou junto com os avanços na área da saúde, levando diversos autores a estudar sua etiologia. Reichel, em 1958¹¹, e Kosiak, em 1959,¹² com estudos sobre lesões isquêmicas, contribuíram significativamente para a compreensão da etiopatogenia. A busca de Norton, McLaren e Exton-Smith, em 1962¹³, resultou na primeira escala de avaliação de risco para LP. O termo “úlceras por pressão” começou a ganhar popularidade nas décadas de 1970 e 1980, substituindo termos como “escaras” ou “úlceras de decúbito” e “úlceras por pressão”. A formação de grupos como o National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP), nos Estados Unidos, na década de 1970, juntamente com grupos nacionais como o Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP) na Espanha em 1994, e o European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP), em 1996, impulsionaram o avanço do conhecimento sobre LP durante esse período.⁷

Contribuições significantes para a compreensão e prevenção de LP incluem o modelo conceitual de Braden e Bergstrom, em 1987,¹⁴ que desenvolveram a Escala de Braden, e Coleman et al., que apresentaram fatores causais diretos e indiretos,¹⁵ e o trabalho de García Fernández et al, em 2014,¹⁶ que introduziram o termo “lesões por pressão relacionadas à dependência”. Esse trabalho modificou a classificação existente que o GNEAUPP já havia adotado e abriu caminho para a reconsideração do termo “lesões por pressão” em vez de “úlceras por pressão”. Esse termo foi posteriormente adotado pela Pan Pacific Pressure Injury Alliance em 2014 e, recentemente, embora de maneira controversa, pela NPUAP americana, gerando intenso debate em virtude das conotações em inglês do conceito de “lesão”.¹⁷ Assim, a NPUAP incorporou o termo “lesão” (National Pressure Injury Advisory Panel – NPIAP),¹ porém, na Europa, o termo úlcera por pressão da EPUAP permanece sem essa modificação.¹

Epidemiologia

Avaliar a incidência de LP é de extrema importância para demonstrar a relevância desse evento adverso em ambientes hospitalares. É crucial para profissionais de saúde à beira do leito e gestores de serviços, pois indica a qualidade do atendimento prestado,¹⁸ tornando-se uma ameaça à segurança do paciente.¹⁹

A prevalência de LP permanece alta na população global, proporcional ao envelhecimento e à crescente prevalência de fatores precipitantes, como obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares.²⁰ Por outro lado, a incidência

varia amplamente de acordo com o cenário clínico e é maior entre os grupos de alto risco. Relata-se que a incidência chega a 60% entre tetraplégicos e pessoas com lesões na medula espinal, 66% entre pacientes submetidos a cirurgias prolongadas e 70% entre idosos com fraturas de quadril ou fêmur.²⁰

A prevalência global de LP relatada em revisão sistemática em pacientes hospitalizados é de 12,8%, com taxa de incidência de 5,4 por 10.000 pacientes-dia.²¹ A mesma revisão constatou que 61,8% das LP foram adquiridas em hospitais e 30% de todas as lesões foram consideradas graves (estágios 3 e 4).²¹

O Brasil é o país que mais relata estudos sobre a incidência e prevalência de LP na América Latina.²² De acordo com o Relatório Nacional de Incidentes Relacionados à Assistência à Saúde (RNPS) reportados ao Serviço Nacional de Vigilância Sanitária (SNSV) de 2014 a 2022, de 1.100.352 incidentes notificados, 223.378 (20,3%) estavam relacionados a LP. Nesse período, as LP foram o segundo tipo de evento mais frequentemente relatado pelo Núcleo de Segurança do Paciente (NSP) dos serviços de saúde do país e a quinta principal causa de morte relacionada a incidentes em assistência à saúde.²³

Dados sobre prevalência e incidência de LP devem ser analisados com cautela em diferentes estudos, visto que os autores utilizam metodologias distintas para o cálculo desses indicadores. Os principais problemas são a inclusão de todos os estágios de LP ou apenas aqueles com úlceras e a inclusão de toda a população ou apenas aqueles em risco de desenvolver LP. Essas diferenças impactam significativamente os resultados de incidência e prevalência encontrados em diferentes estudos e países. Essa limitação já foi encontrada em uma revisão sistemática, por exemplo, na qual nem todos os estágios de LP foram incluídos nos estudos.²¹

Terapia intensiva

Em UTIs, os pacientes são considerados de alto risco para desenvolver LP em virtude de fatores de risco relacionados à condição clínica, como imobilidade, nutrição inadequada e terapias de suporte como ventilação mecânica e hemodiálise.^{19,24} A incidência e a prevalência cumulativas foram de 10,0% a 25,9% e 16,9% a 23,8%, respectivamente, em uma revisão sistemática global abrangendo todas as restrições diagnósticas e tipos de UTI.²⁴

Pediátrica e neonatal

A prevalência e a incidência de LP em populações pediátricas podem variar consideravelmente dependendo do contexto clínico. Poucos estudos se concentram nessa população, mas Razmus et al. conduziram um estudo abrangendo 678 unidades de tratamento intensivo pediátrico com 39.984 pacientes nos Estados Unidos.²⁵ Eles relataram que a taxa de LP adquirida em todas as instalações variou de 0,57% a 3,7% na UTI pediátrica e 4,6% em ambientes de reabilitação.²⁵

Um estudo em hospitais brasileiros, acompanhando 314 crianças, encontrou prevalência média de 7,1% e incidência média de 21,8%, com 22 crianças apresentando 31 casos de LP. De acordo com os tipos de enfermagem, a prevalência média foi de 1,8% na pediatria clínica, 4,0% na pediatria

cirúrgica e 32,8% nas UTIs pediátricas.²⁶ Em outro estudo brasileiro que avaliou 83 crianças em uma UTI de hospital terciário no interior de São Paulo, a incidência de LP foi de 21,6%.²⁷

Em neonatos, lesões por dispositivos médicos são mais comuns, especialmente na UTI.²⁸ Um estudo que avaliou a incidência de LP em crianças e neonatos identificou risco 50% maior de LP, principalmente em decorrência de dispositivos médicos, com lesões no septo por sondas enterais e uso de traqueostomias.²⁹ Outro estudo avaliou 625 crianças e neonatos, entre os quais aqueles com menos de 8 anos desenvolveram uma ou mais lesões por dispositivos médicos, com incidência de 7%.³⁰

Uma revisão sistemática recente encontrou prevalência pediátrica geral variando de 0,47% a 31,2%. A prevalência combinada entre neonatos foi de 27,0%; entre crianças menores de 1 ano, foi de 19,2%; e entre crianças maiores de 1 ano, foi de 12,3%. A incidência cumulativa de LP adquirida em hospital em neonatos foi de 9,8%.³¹

Idosos

Um cenário cada vez mais frequente é a institucionalização de idosos. Em virtude das características naturais do processo de envelhecimento e dos problemas clínicos que limitam a mobilidade, a LP é considerada uma preocupação para a segurança dos idosos que vivem nessas instituições.³²

Uma revisão sistemática com metanálise mostrou que a prevalência, a incidência e a ocorrência de LP adquiridas em instituições de longa permanência para idosos foram de 8,5%, 11,6% e 14,3%, respectivamente. Os estágios mais comuns foram os estágios 1 e 2. As regiões calcânea e sacral foram os locais mais frequentemente afetados. Além disso, observou-se que a quantidade de LP entre os idosos nessas instituições é semelhante à encontrada em pacientes hospitalizados.³²

COVID-19

Em pacientes com COVID-19, particularmente aqueles admitidos na UTI durante a pandemia, as taxas de LP foram significativamente altas. Um estudo no Brasil demonstrou que, de 80 pacientes admitidos na UTI em decorrência de COVID-19, 44 (55%) desenvolveram LP durante a hospitalização.³³ Outro estudo brasileiro, entre os 393 prontuários analisados, identificou prevalência de LP em 167 casos (42,5%), com pacientes apresentando até quatro LPs.³⁴

Em termos de localização da LP, observou-se uma diferença durante a pandemia relacionada à posição prona, na qual os pacientes permaneceram por 16 a 24 horas consecutivas diariamente. As LP ocorreram frequentemente nas proeminências ósseas submetidas a essa posição, como frontal, nasal, peitoral, mama e joelho.^{35,36} A incidência de LP varia de 25,7% a 48,5% na posição prona.³⁷

Uma preocupação com LP relacionadas ao uso de equipamentos de proteção individual por profissionais de saúde também foi relatada durante a pandemia. Uma revisão sistemática encontrou alta incidência dessas lesões, variando de 30 a 92,8%, predominantemente em LP estágio 1³⁸ e 58,8% em outro estudo do mesmo estágio.³⁹ Isso é corroborado por um estudo brasileiro com profissionais de UTI, no qual 91,8%

dos pacientes apresentaram algum tipo de lesão/eritema, principalmente na região nasal (74,1%) e na região zigomática (45,9%).⁴⁰

Etiopatogenia

O impacto patológico da pressão excessiva pode ser atribuído a três fatores: a intensidade da pressão, a duração da pressão e a capacidade dos tecidos (incluindo a pele e outras estruturas) de suportar a pressão sem sofrer danos.²⁰ A influência da pressão capilar e da pressão de fechamento capilar é crucial no desenvolvimento de LP, pois a perfusão insuficiente decorrente da oclusão capilar pode levar à morte de células e tecidos por isquemia, deformação mecânica e estresse bioquímico.⁴¹ A compressão dos capilares por pressão externa pode interferir no fluxo sanguíneo local e na perfusão tecidual. Isso reduz o suprimento de oxigênio e nutrientes aos tecidos, resultando no desenvolvimento de LP em áreas submetidas a cargas mecânicas compostas por forças prolongadas de pressão, cisalhamento e fricção⁴¹ (fig. 1A).

Em indivíduos com sensibilidade, mobilidade e estado mental normais, a pressão prolongada desencadeia resposta de *feedback* que resulta em ajustes frequentes no posicionamento corporal. No entanto, quando essa resposta de *feedback* está ausente ou comprometida, a pressão sus-

tentada e contínua pode levar a isquemia, lesão e dano tecidual.⁴²

O dano tecidual ocorre em virtude da exposição intensa e/ou prolongada dos tecidos moles a cargas mecânicas sustentadas, como compressão, tração ou forças de cisalhamento, ou uma combinação desses modos de carga. Carga sustentada (carga quase estática) refere-se a cargas aplicadas continuamente por longos períodos, variando de minutos a horas ou até dias⁴³ (fig. 1B).

Um novo modelo conceitual sobre a etiopatogenia da LP foi atualizado pelos autores do NPIAP em 2022, representado pelo círculo vicioso da LP⁴⁴ (fig. 2).

O mecanismo de lesão afeta diversos tecidos, desde a deformação até o dano celular inflamatório.⁴⁵ A inflamação pode se intensificar em decorrência de condição isquêmica preexistente, especialmente se ocorrer reperfusão, por exemplo, imediatamente após o reposicionamento.^{44,46} A reperfusão após longo período de isquemia pode agravar ainda mais o dano tecidual, pois leva à liberação de radicais livres nocivos.⁴⁷ Deformações persistentes em células, vasos sanguíneos e tecidos impulsionam toda essa via de dano, impactando a integridade e a função das organelas celulares e levando à desnutrição de tecidos e órgãos.⁴³ Essas deformações não apenas causam danos diretos às estruturas celulares, mas também desencadeiam inflamação e edema, distorcem a rede capilar, reduzem o suprimento de nutrientes aos tecidos e obstruem o sistema linfático, preju-

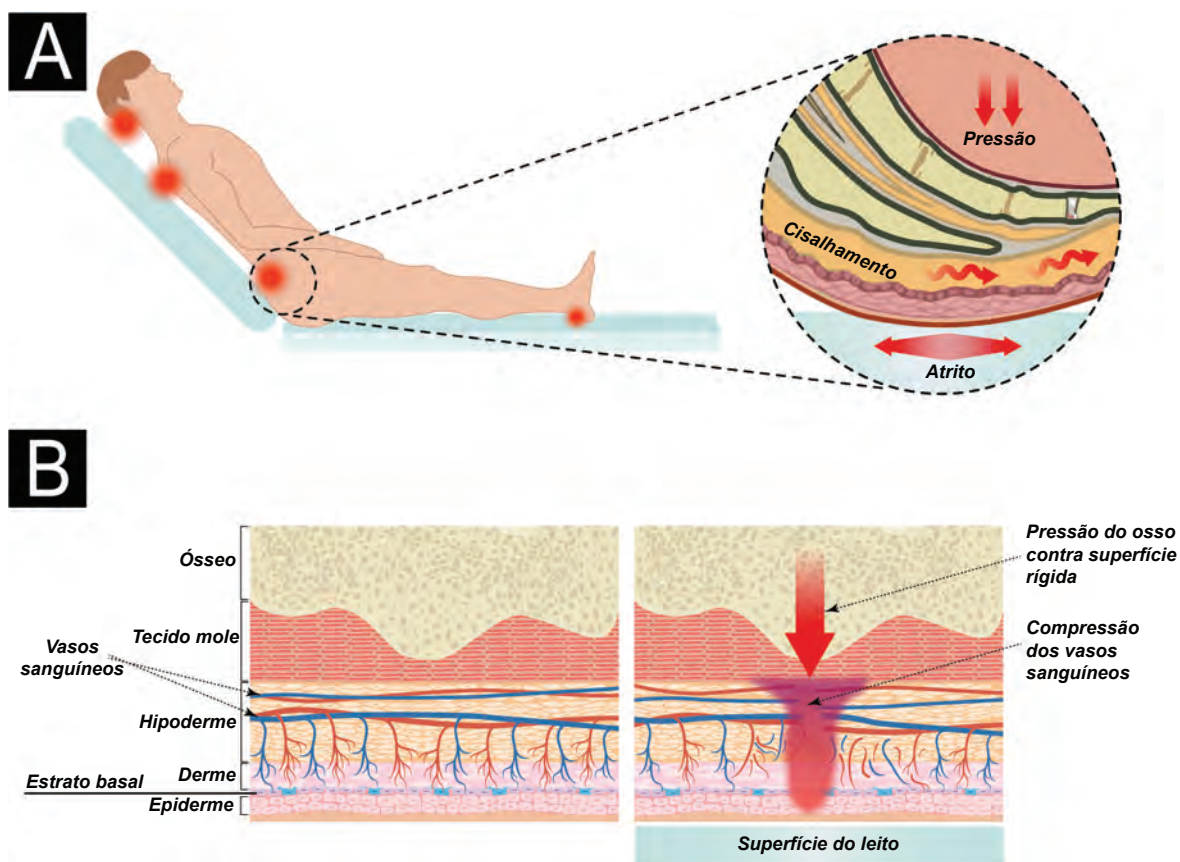


Figura 1 (A) Ações de pressão, fricção e cisalhamento sobre a proeminência óssea. (B) A pressão externa e a compressão dos capilares (de superfícies como cama ou cadeira) interferem no fluxo sanguíneo local e, consequentemente, na perfusão tecidual, levando ao desenvolvimento de lesão por pressão. Fonte: própria dos autores.

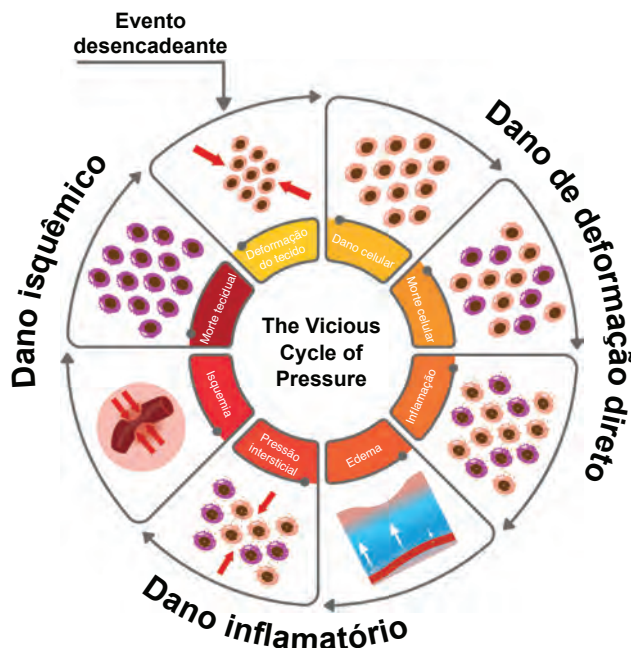


Figura 2 Ciclo vicioso da lesão por pressão: dano de deformação direta (dano celular, morte celular e inflamação), dano inflamatório (edema, aumento da pressão intersticial), dano isquêmico (isquemia, morte tecidual), levando à deformação celular. Adaptada de Gefen.[44].

dicando a remoção de resíduos metabólicos.⁴⁴ Deformações localizadas do tecido podem levar rapidamente a danos microscópicos; no entanto, pode levar várias horas de pressão contínua para que esse dano celular e tecidual inicial se torne clinicamente visível.⁴¹

Embora a pressão seja o principal fator desencadeante, a capacidade dos tecidos moles de tolerar deformações sustentadas varia dependendo do tipo de tecido.⁴³ Ela é influenciada por outros fatores, conhecidos como fatores intrínsecos e extrínsecos, que serão descritos a seguir.

Fatores de risco

A LP ocorre por fatores bem estabelecidos, como pressão, fricção e cisalhamento, mas também por diversos fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento dessas lesões.⁴⁸ Esses fatores de risco são divididos em dois domínios principais: fatores extrínsecos e intrínsecos.⁴⁹

Fatores extrínsecos referem-se a condições externas ou aspectos das práticas de saúde que podem aumentar o risco de desenvolver LP, como pressão prolongada, fricção e/ou cisalhamento, umidade, manuseio inadequado, medicamentos, cuidados de higiene e uso de dispositivos médicos.^{1,50}

Fatores intrínsecos estão relacionados às características individuais e fisiológicas do paciente que podem aumentar sua vulnerabilidade ao desenvolvimento de LP, como idade avançada, condições clínicas, mobilidade reduzida, incontinência urinária e fecal, estado hemodinâmico, insuficiência arterial e desnutrição.¹

Uma revisão sistemática com metanálise de 39 estudos, incluindo mais de 2,5 milhões de pacientes em todo o mundo, identificou os idosos como grupo vulnerável. O

aumento da idade é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de LP, visto que indivíduos mais velhos tendem a apresentar problemas de pele, nutrição inadequada e mobilidade reduzida.²¹

A incontinência urinária e fecal resulta em excesso de umidade, levando à maceração da pele e tornando-a mais suscetível a lesões por atrito e reposicionamento.^{21,51}

Uma revisão abrangente publicada em 2024 analisou diversas metanálises, que sistematicamente destacaram risco aumentado de desenvolvimento de LP em pacientes com diabetes *mellitus*. Outros fatores, como a duração da cirurgia e o tempo de internação na UTI, também foram identificados como elementos de risco cruciais.⁵²

Populações potencialmente caracterizadas por múltiplos fatores de risco incluem: pessoas gravemente doentes e/ou em terapia intensiva, indivíduos com fraturas de quadril, lesões na medula espinal, condições neurológicas crônicas, diabetes *mellitus*, idosos, residentes em instituições de longa permanência ou ambientes de cuidados comunitários e indivíduos submetidos a trauma e/ou cirurgia prolongada.¹

Avaliação e documentação clínica e laboratorial

Ao coletar o histórico da LP atual, é importante atentar para as informações qualitativas do paciente, incluindo localização, duração, potenciais causas ou fatores desencadeantes, dimensões e alterações no tamanho, dor (tipo, gravidade, frequência, fatores que aliviam ou pioram), características como exsudato, tipos de tecido e odor, bem como histórico de outras LP e cicatrizes.⁴²

É necessário avaliar todas as proeminências ósseas e áreas críticas relacionadas ao posicionamento e aos dispositivos invasivos (fig. 3). Os principais locais afetados em adultos são tipicamente a região sacrococcígea e os calcanhares, estes últimos principalmente em virtude de posição dorsal ou sentada.^{1,21,53} Outras áreas frequentemente afetadas incluem a região isquiática em pacientes que permanecem sentados e o quadril (particularmente o trocanter) em pacientes que se deitam em decúbito lateral.¹

Em crianças, a área mais afetada, especialmente em bebês acamados em decúbito dorsal, é a região occipital, seguida pela região sacral e pelos calcanhares. Outras localizações em crianças incluem as orelhas e o nariz, por uso de dispositivos médicos.^{1,54}

Estadiamento

A mudança na terminologia de “úlceras por pressão” para “lesão por pressão” abrange tanto a pele intacta quanto as lesões ulceradas.¹⁷ Assim, a LP descreve lesões em estágio 1 e lesões de tecidos profundos sem pele ulcerada. A classificação estadiamento e os exemplos de envolvimento anatômico são descritos na tabela 1.¹

A LP não se limita à pele; ela também pode ocorrer em membranas mucosas, incluindo os tratos respiratório, gastrointestinal e geniturinário. A LP mucosa está principalmente associada a dispositivos médicos, tipicamente causada por tubos e/ou seus equipamentos de estabilização que exercem forças de compressão e cisalhamento sus-

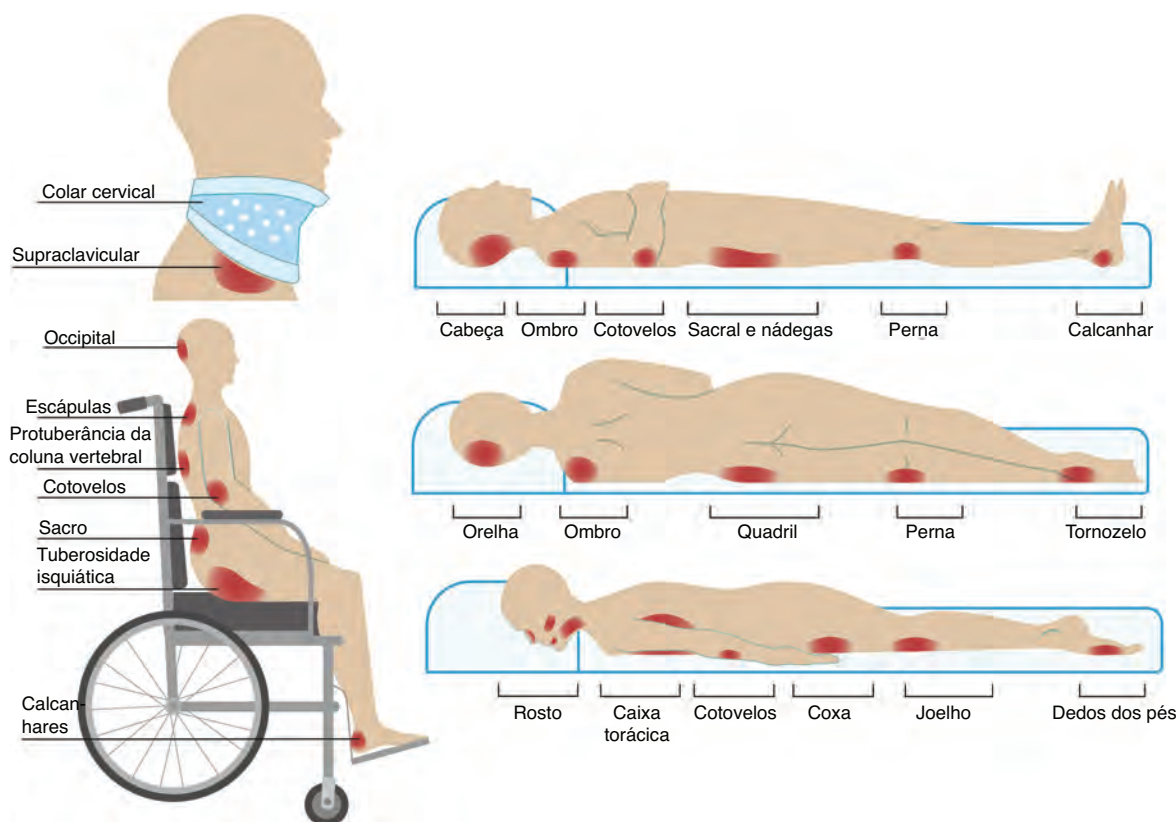


Figura 3 Principais proeminências ósseas com risco de desenvolver lesões por pressão de acordo com as posições dorsal, lateral, supina e sentada, bem como aquelas relacionadas a dispositivos invasivos. Fonte: própria dos autores.

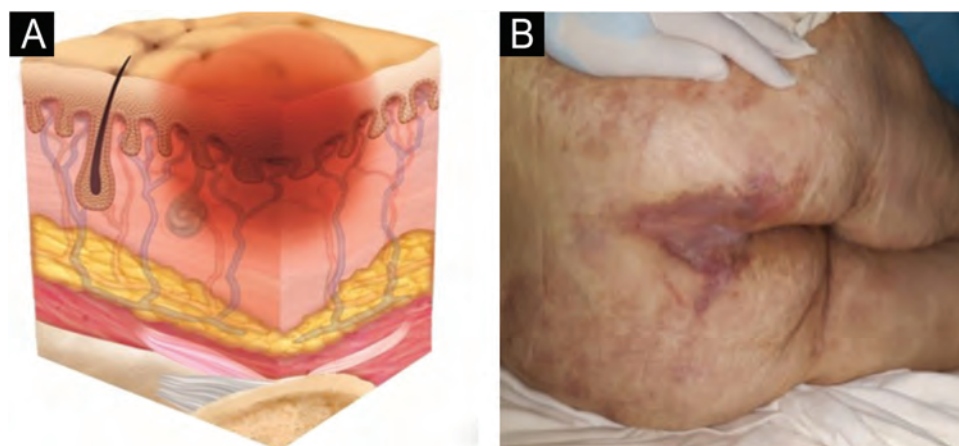


Figura 4 (A) Lesão por pressão em estágio 1. Reproduzida com permissão do *National Pressure Injury Advisory Panel*. (B) Paciente com eritema não branqueável na região sacral.

tentadas sobre membranas mucosas e tecidos subjacentes vulneráveis.¹

A representação das camadas da pele afetadas e as imagens de lesões por pressão representativas, de acordo com cada classificação, estão nas figuras 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10.

Recomendações baseadas em evidências para técnicas adicionais de avaliação, como avaliação da temperatura da pele, medida da umidade subepidérmica e gráficos de cores do tom da pele, devem ser utilizadas na avaliação da pele e dos tecidos e na classificação da LP, particularmente em

tons de pele mais escuros.¹ A avaliação da pele por meio de *scanners* de medida de umidade subepidérmica ganhou atenção internacional, pois pode detectar o início de LP aproximadamente cinco dias antes de se tornarem visualmente aparentes,⁵⁵ tornando-se um avanço promissor na prática clínica de prevenção de LP.⁵⁶

Algumas ferramentas orientam a avaliação e a documentação de LP, como a amplamente utilizada PUSH (*Pressure Ulcer Scale for Healing*), que fornece um guia para avaliar o exsudato, o tamanho e o tipo de tecido,

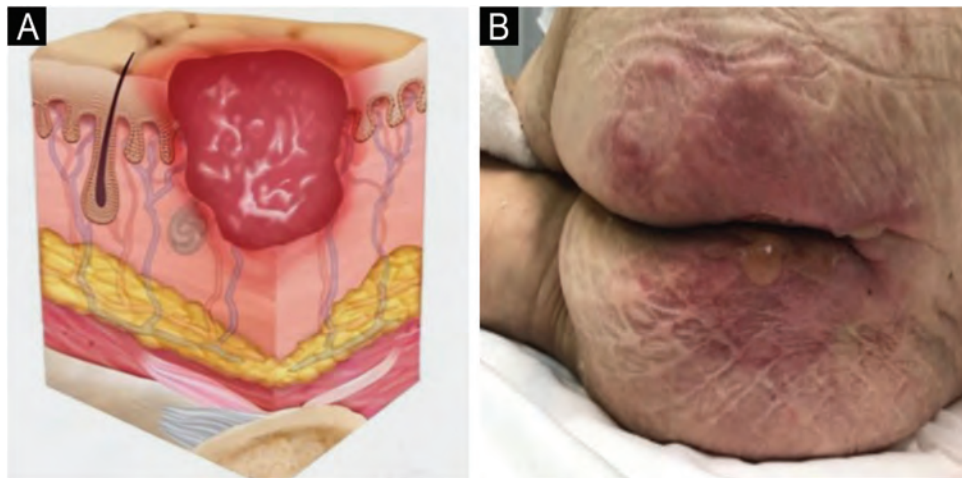


Figura 5 (A) Lesão por pressão em estágio 2. Reproduzida com permissão do *National Pressure Injury Advisory Panel*. (B) Paciente com perda parcial de pele e bolha intacta na região glútea. Fonte: própria dos autores.

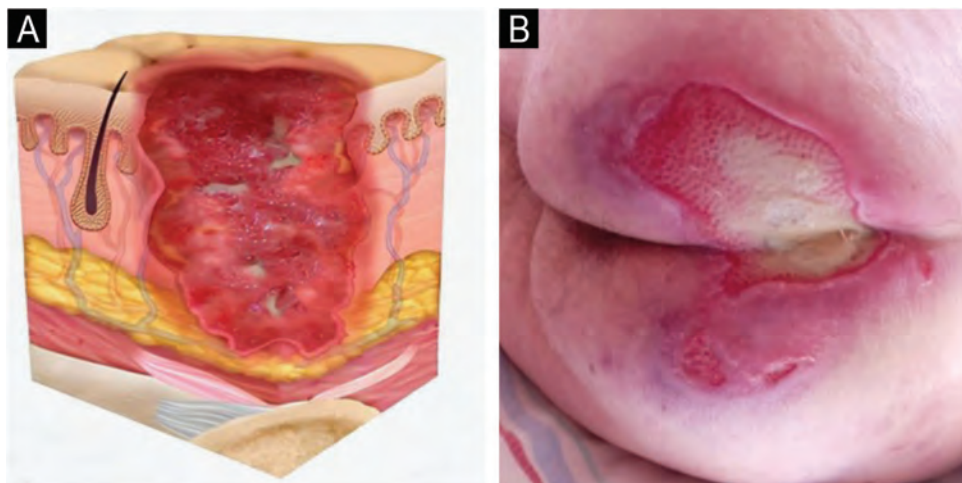


Figura 6 (A) Lesão por pressão estágio 3. Reproduzida com permissão do *National Pressure Injury Advisory Panel*. (B) Paciente com perda dérmica de espessura total na região glútea e presença de esfacelo. Fonte: própria dos autores.

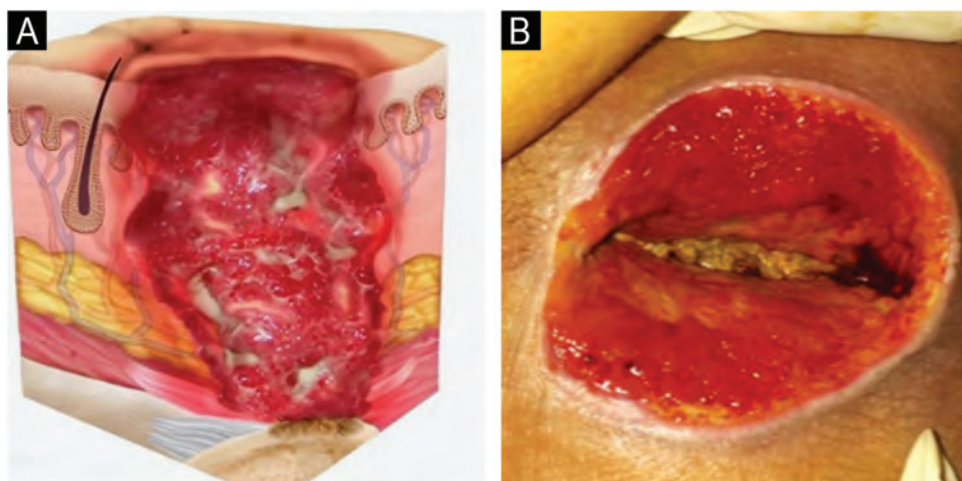


Figura 7 (A) Lesão por pressão em estágio 4. Reproduzida com permissão do *National Pressure Injury Advisory Panel*. (B) Paciente com perda de pele de espessura total da região sacral e exposição óssea.

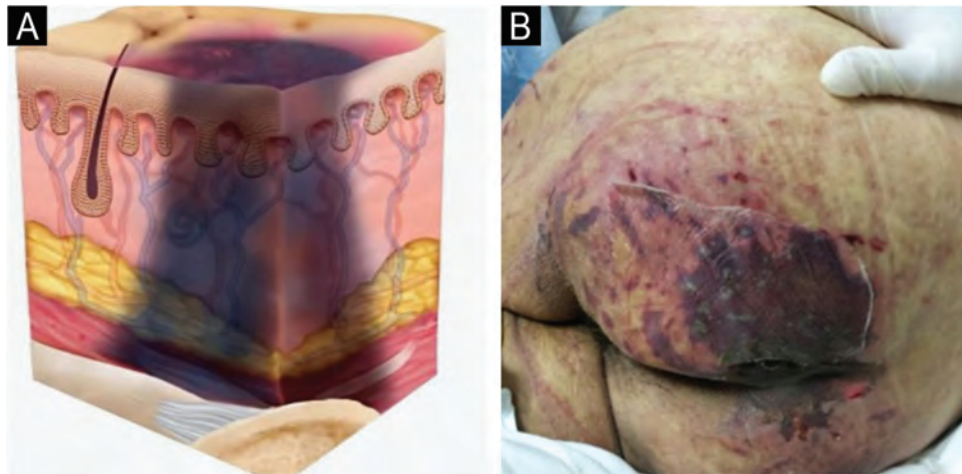


Figura 8 (A) Lesão por pressão em tecido profundo. Reproduzida com permissão do *National Pressure Injury Advisory Panel*. (B) Paciente com lesão purpúrica extensa na região glútea. Fonte: própria dos autores.

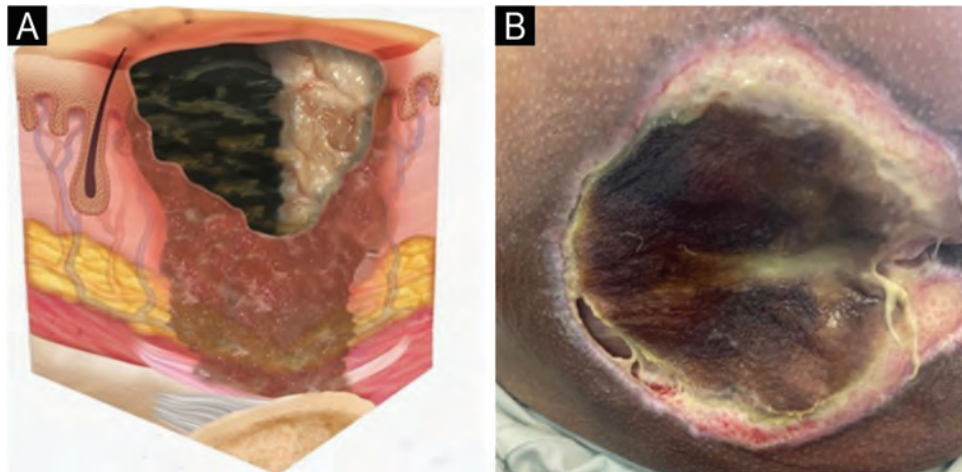


Figura 9 (A) Lesão por pressão não classificável. Reproduzida com permissão do *National Pressure Injury Advisory Panel*. (B) Paciente com necrose liquefativa e área de necrose coagulativa na região sacral, impossibilitando a avaliação da profundidade da lesão por pressão.

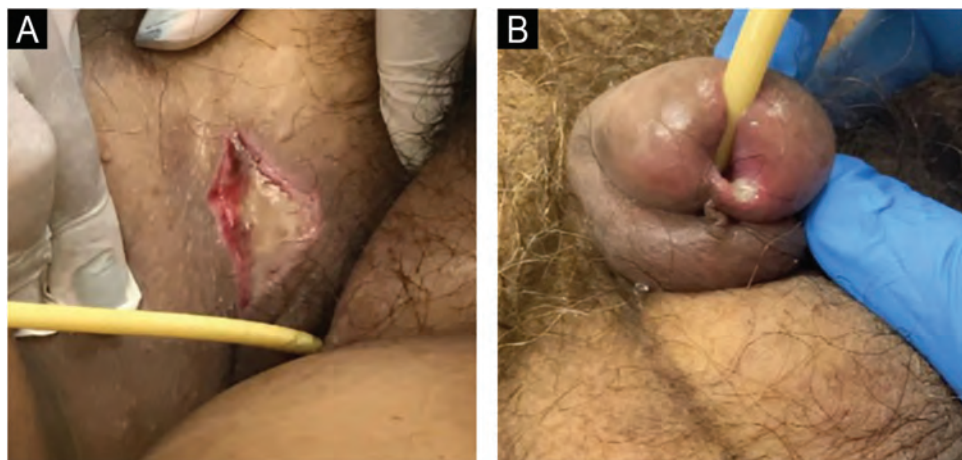


Figura 10 (A) Lesão por pressão relacionada a dispositivo médico em paciente com lesão por pressão na superfície interna da coxa direita, causada por pressão de cateter urinário de demora. (B) Lesão por pressão da mucosa uretral em paciente com cateter urinário de demora. Fonte: própria dos autores.

Tabela 1 Classificação e definição de lesões por pressão de acordo com o *European Pressure Ulcer Advisory Panel*¹

Classificação	Definição
Estágio 1	Pele intacta com eritema que não embranquece, não clareia com a pressão em área localizada. Pele com pigmentação escura pode não apresentar branqueamento visível; sua cor pode diferir das áreas circundantes. A área pode estar dolorida, firme, macia, mais quente ou mais fria em comparação com o tecido adjacente (fig. 4A-B).
Estágio 2	Perda parcial da espessura dérmica, manifestando-se como úlcera superficial com leito vermelho-rosado, sem tecido necrótico ou hematomas. Pode também apresentar-se como bolha intacta ou rompida. Essas lesões não apresentam tecido necrótico e cicatrizam por epitelização, em vez de tecido de granulação. Este estágio não se aplica a lesões cutâneas associadas à umidade, como dermatite associada à incontinência, dermatite intertriginosa, lesões relacionadas a dispositivos médicos ou feridas traumáticas, como lacerações, queimaduras e abrasões (fig. 5A-B).
Estágio 3	Perda total da espessura da pele. O tecido subcutâneo pode ser visível, mas ossos, tendões ou músculos não estão expostos. Pode haver escara ou esfacelo. Tunelamento, solapamento, erosões e epíbole também podem estar presentes (fig. 6A-B).
Estágio 4	Perda de tecido de espessura total, em que a exposição pode atingir osso, tendão ou músculo. Pode haver esfacelo ou escara em algumas partes do leito da ferida. Frequentemente inclui erosão e tunelamento. O osso/tendão exposto é visível ou diretamente palpável, o que pode levar à osteomielite (fig. 7A-B).
Lesão por pressão em tecidos profundos	Descoloração persistente da pele intacta ou presença de bolha, caracterizada por lesão translúcida que pode conter fluido sanguinolento, claro, seroso ou purulento, sugerindo possível dano profundo ao tecido subjacente (fig. 8A-B).
Lesão por pressão não classificável	Perda de pele e tecido em toda a espessura, na qual a base da ferida é coberta por escara (amarela, bege, cinza, verde ou marrom) e/ou tecido necrótico (bege, marrom ou preto) no leito da ferida. O estágio não pode ser determinado até que o tecido necrótico ou a escara sejam removidos para revelar a base da ferida. Exclui LP reclassificadas para estágio 3 ou 4 após exposição ou desbridamento (fig. 9A-B).
Lesão por pressão relacionada a dispositivos médicos	Causadas pelo uso de dispositivos projetados e utilizados para fins diagnósticos ou terapêuticos. Essas lesões apresentam padrão ou formato consistente com o dispositivo que aplica pressão na pele. Devem ser classificadas usando sistema de estadiamento reconhecido, semelhante a outras LPs (fig. 10A).
Lesão por pressão nas membranas mucosas	Essas lesões ocorrem nas membranas úmidas que revestem os tratos respiratório, gastrointestinal e geniturinário. Dispositivos médicos, como tubos e equipamentos de estabilização, são as principais causas. Em virtude da anatomia única desses tecidos, essas lesões não podem ser classificadas em estágio 1 a estágio 4 (fig. 10B).

servindo como suporte para a progressão clínica.^{57,58} Outra ferramenta mais atual e abrangente que auxilia os profissionais é a Bates-Jensen Wound Assessment Tool (BWAT)⁵⁹ – adaptada para o Brasil em 2015⁶⁰ e cuja confiabilidade foi validada internacionalmente em 2019.⁶¹ O BWAT consiste em 13 características da ferida: tamanho, profundidade visível, bordas da ferida, solapamento e tunelamento, tipo e quantidade de tecido necrótico, tipo e quantidade de exsudato, descoloração da pele circundante, edema do tecido periférico, endurecimento do tecido periférico, tecido de granulação e epitelização.^{60,61}

Aspectos laboratoriais

Os exames laboratoriais auxiliam na avaliação de condições que podem dificultar ou retardar a cicatrização de LP, como infecção, anemia, estado nutricional inadequado e diabetes *mellitus*. Recomenda-se a realização de um painel metabólico abrangente, hemograma completo com diferencial, albumina e pré-albumina (para avaliar o estado nutricional) e hemoglobina A1c.⁶²

Embora a coleta de amostras com *swabs* para avaliar infecção continue sendo o método mais comum para a coleta de amostras de feridas em virtude de sua simplicidade e baixo custo,⁶³ culturas de feridas com *swabs* superficiais podem não ter valor clínico. Frequentemente, refletem colonização em vez de infecção, levando a resultados falso-positivos.^{64–66}

A biópsia de tecido é considerada o padrão-ouro por sua precisão, embora seja mais invasiva, dispendiosa e exija habilidades especializadas para sua realização.⁶³ Além disso, a biópsia apresenta maior sensibilidade para feridas infectadas por bactérias multirresistentes.⁶⁵

Diagnósticos diferenciais

Dermatite associada à incontinência

Lesões causadas por excesso de umidade (suor, exsudato e fluidos corporais) comprometem a barreira epidérmica e podem causar danos à pele que podem ser confundidos com LP.¹ A dermatite associada à incontinência (DAI) é derma-



Figura 11 Diagnóstico diferencial de lesão por pressão. (A) Dermatite associada a incontinência em paciente com incontinência urinária e fecal que desenvolveu eritema intenso nas regiões interglútea, perianal e escroto. (B) Úlcera terminal de Kennedy em paciente com falência múltipla de órgãos que desenvolveu rapidamente (em 24 horas) placa purpúrica na região sacral. Fonte: própria dos autores.

tite de contato irritante e a forma mais comum de dano à pele associado à umidade, pois a exposição crônica da pele à urina e às fezes causa lesões químicas na pele.¹

A DAI é caracterizada como dermatose inflamatória com eritema, exsudação e escoriação.⁶⁷ Apresenta-se também com alterações persistentes de pigmentação, edema, maceração, vesículas ou bolhas.⁶⁸ Afeta o períneo, as pregas inferiores das nádegas, a região escrotal, as coxas e, por vezes, até o abdome (fig. 11A).

Úlcera terminal de Kennedy

Lesões terminais são aquelas que surgem horas ou semanas antes da morte do paciente.⁶⁹ Muitos sinônimos descrevem o mesmo tipo de lesão; o termo mais conhecido é o epônimo “úlcer terminal de Kennedy” (UTK). As UTK foram relatadas pela primeira vez por Karen Lou Kennedy⁷⁰, descrevendo uma mancha cutânea descolorida (roxa, vermelha, azul ou preta), geralmente localizada na região sacral ou do cóccix, embora possa afetar outras partes do corpo, com formato de borboleta, pera ou ferradura (fig. 11B). Sua progressão é muito rápida, com úlceras de espessura total evoluindo ao longo de horas ou alguns dias, indicando a iminência da morte.¹

Há debate sobre se a UTK é um tipo específico de LP. No entanto, há uma diferença na fisiopatologia entre elas.⁷¹ A LP é causada por pressão não aliviada, frequentemente acompanhada de cisalhamento e fricção, resultando em isquemia local e dano tecidual. Por outro lado, a UTK é causada por hipoperfusão e falência multiorgânica, e a hipoperfusão da pele resulta em sinais visíveis de morte tecidual. Nesse cenário, a isquemia associada à falência multiorgânica, em vez dos efeitos danosos da pressão ou cisalhamento não aliviados, resulta em úlcera cutânea inevitável.⁶⁹

Em virtude da localização e descoloração roxas ou marrons semelhantes, pode ser difícil diferenciá-la da LP de tecido profundo.⁷²

Considerações finais

Este artigo teve como objetivo auxiliar profissionais de saúde e dermatologistas na identificação de fatores de risco e mecanismos de LP com base nos conceitos mais atuais disponíveis na literatura científica. O foco principal foi fornecer recursos para ajudá-los a avaliar, prescrever e monitorar pacientes de maneira holística. Além disso, objetivou-se também auxiliar na avaliação de cada classificação de risco e na distinção de outras condições de pele, como LP.

Alguns pontos-chave desta revisão incluem: 1) a prevalência de LP permanece alta na população global, com ênfase em pacientes em UTIs, idosos institucionalizados, indivíduos com fraturas de quadril, traumatismos ou cirurgias prolongadas, lesões na medula espinal e condições neurológicas crônicas; 2) crianças e neonatos também apresentam risco de LP; 3) a LP não se limita à pele; ela também pode ocorrer em membranas mucosas, principalmente associadas a dispositivos médicos; 4) a avaliação da temperatura, a medida da umidade subepidérmica e tabelas de cores de tons de pele podem ser usadas na avaliação da pele e dos tecidos e na classificação da LP, particularmente em tons de pele mais escuros; 5) em casos de LP com suspeita de infecção, culturas de feridas a partir de swabs superficiais não são indicadas. A biópsia para análise microbiológica apresenta maior sensibilidade na detecção de feridas infectadas por bactérias multirresistentes.

Os autores convidam você a ler o próximo artigo, que aborda as principais complicações inerentes à LP, medidas preventivas práticas, tratamentos convencionais e tecnologias avançadas atualmente em uso. Além disso, o próximo artigo fornece um guia prático com foco no combate ao biofilme e na atualização das técnicas de desbridamento.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Bruna Cristina Vellozo: Concepção e planejamento do estudo; revisão da literatura; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Michelle Venâncio Hong: Concepção e planejamento do estudo; revisão da literatura; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Larissa Cassiano Bernardo: Concepção e planejamento do estudo; revisão da literatura; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Meire Cristina Novelli e Castro: Concepção e planejamento do estudo; revisão da literatura; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Luciana Patrícia Fernandes Abbade: Concepção e planejamento do estudo; revisão da literatura; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Hiram Larangeira de Almeida Jr.

Referências

- European Pressure Ulcer Advisory Panel, National Pressure Injury Advisory Panel, Pan Pacific Pressure Injury Alliance. Prevention and treatment of pressure ulcers/injuries: clinical practice guideline. The International Guideline. 3rd ed: EPUAP/NPIAP/PPPIA. 2019 [Acesso em 21 nov. 2024]. Disponível em: <<https://npiap.com/page/Guideline>>.
- Roussou E, Fasoi G, Stavropoulou A, Kelesi M, Vasilopoulos G, Gerogianni G, et al. Quality of life of patients with pressure ulcers: a systematic review. *Med Pharm Rep.* 2023;96:123–30.
- Siotos C, Bonett AM, Damoulakis G, Becerra AZ, Kokosis G, Hood K, et al. Burden of pressure injuries: findings from the global burden of disease study. *Eplasty.* 2022;22:e19.
- Bourkas AN, Zaman M, Sibbald RG. COVID-19 and Hospital-acquired pressure injuries: A systematic review. *Adv Skin Wound Care.* 2023;36:421–34.
- McEvoy N, Avsar P, Patton D, Curley G, Kearney CJ, Moore Z. The economic impact of pressure ulcers among patients in intensive care units. A systematic review. *J Tissue Viability.* 2021;30:168–77.
- Demarre L, Van Lancker A, Van Hecke A, Verhaeghe S, Gryphonck M, Lemey J, et al. The cost of prevention and treatment of pressure ulcers: A systematic review. *Int J Nurs Stud.* 2015;52:1754–74.
- Torra-Bou JE, Verdú-Soriano J, Sarabia-Lavin R, Paras-Bravo P, Soldevilla-Ágreda JJ, López-Casanova P, et al. A contribution to the historic framework of pressure ulcers. *Gerokomos.* 2017;28:151–7.
- Agrawal K, Chauhan N. Pressure ulcers: Back to the basics. *Indian J Plast Surg.* 2012;45:244–54.
- Parish LC, Witkowski JA, Crissey JT, editors. The decubitus ulcer in clinical practice: Springer Science & Business Media. Heidelberg: Springer Berlin; 2012.
- Nightingale F. Notes on nursing: What it is, and what it is not. [Internet]. Facsimile of the 1st ed. Originally published: London: Harrison, 1859. Reproduced by Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1946 [Acesso em 26 nov. 2024]. Disponível em: <<https://archive.org/details/notesnursingwhat00nigh/page/n9/mode/1up>>.
- Reichel SM. Shearing force as a factor in decubitus ulcers in paraplegics. *J Am Med Assoc.* 1958;166:762–3.
- Kosiak M. Etiology and pathology of ischemic ulcers. *Arch Phys Med Rehabil.* 1959;40:62–9.
- Norton D, McLaren R, Exton-Smith AN. An investigation of geriatric nursing problems. London: Churchill Livingstone; 1962:69–99.
- Bergstrom N, Braden BJ, Laguzza A, Holman V. The Braden scale for predicting pressure sore risk. *Nurs Res.* 1987;36:205–10.
- Coleman S, Gorecki C, Nelson EA, Closs SJ, Defloor T, Halfens R, et al. Patient risk factors for pressure ulcer development: systematic review. *Int J Nurs Stud.* 2013;50:974–1003.
- García-Fernández F, Soldevilla Ágreda J, Pancorbo-Hidalgo P, Verdú Soriano J, López-Casanova P, Rodríguez-Palma M. Classification-categorisation of dependency-related injuries. [Internet]. 2014 [Acesso em 27 nov. 2024]. Disponível em: <<https://gneaupp.info/clasificacion-categorizacion-de-las-lesiones-relacionadas-con-la-dependencia-2/>>.
- National Pressure Ulcer Advisory Panel. National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP) announces a change in terminology from pressure ulcer to pressure injury and updates the stages of pressure injury. [Internet]. Washington (DC): National Pressure Ulcer Advisory Panel; c2016 [Acesso em 26 nov. 2024]. Disponível em: <<https://www.npuap.org/national-pressure-ulcer-advisory-panel-npuap-announces-a-change-in-terminology-from-pressure-ulcer-to-pressure-injury-and-updates-the-stages-of-pressure-injury/>>.
- de Almeida Medeiros AB, da Conceição Dias Fernandes MI, de Sá Tinôco JD, Cossi MS, de Oliveira Lopes MV, de Carvalho Lira ALB. Predictors of pressure ulcer risk in adult intensive care patients: A retrospective case-control study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2018;45:6–10.
- Labeau SO, Afonso E, Benbenishty J, Blackwood B, Boulanger C, Brett SJ, et al. Prevalence, associated factors and outcomes of pressure injuries in adult intensive care unit patients: the DecubICUs study. *Intensive Care Med.* 2021;47:160–9.
- Hajhosseini B, Longaker MT, Gurtner GC. Pressure injury. *Ann Surg.* 2020;271:671–9.
- Li Z, Lin F, Thalib L, Chaboyer W. Global prevalence and incidence of pressure injuries in hospitalised adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2020;105:103546.
- Sánchez-Cruz LY, Martínez-Villarreal AA, Lozano-Platonoff A, Cárdenas-Sánchez A, Contreras-Ruiz J. Epidemiología de las úlceras cutáneas en latinoamérica. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2016;44:183–97.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Notificação ANVISA 2022: eventos adversos LP [Internet]. Brasília: ANVISA; 2023. [Acesso em 26 nov. 2024]. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/relatorios-de-notificacao-dos-estados/eventos-adversos/2023/brasil/view>>.

24. Chaboyer WP, Thalib L, Harbeck EL, Coyer FM, Blot S, Bull CF, et al. Incidence and prevalence of pressure injuries in adult intensive care patients: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2018;46:e1074–81.
25. Razmus I, Bergquist-Beringer S. Pressure injury prevalence and the rate of hospital-acquired pressure injury among pediatric patients in acute care. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2017;44:110–7.
26. Pellegrino DMS, Chacon JMF, Blanes L, Ferreira LM. Prevalence and incidence of pressure injuries in pediatric hospitals in the city of São Paulo, SP, Brazil. *J Tissue Viability.* 2017;26:241–5.
27. Vocci MC, Miot HA, Fontes CMB, Abbade LPF. Pressure injury risk assessment in pediatric intensive care: a prospective validation study of the Glamorgan scale and predictive comparison with the Braden Q scale. *Adv Skin Wound Care.* 2023;36:1–7.
28. Behr JH, Wardell D, Rozmus CL, Casarez RL. Prevention strategies for neonatal skin injury in the NICU. *Neonatal Netw.* 2020;39:321–9.
29. Marufu TC, Setchell B, Cutler E, Dring E, Wesley T, Banks A, et al. Pressure injury and risk in the inpatient paediatric and neonatal populations: A single centre point-prevalence study. *J Tissue Viability.* 2021;30:231–6.
30. Stellar JJ, Hasbani NR, Kulik LA, Shelley SS, Quigley S, Wypij D, et al. Medical device-related pressure injuries in infants and children. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2020;47:459–69.
31. Triantafyllou C, Chorianopoulou E, Kourkouni E, Zaoutis TE, Kourlaba G. Prevalence, incidence, length of stay and cost of healthcare-acquired pressure ulcers in pediatric populations: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2021;115:103843.
32. Sugathapala RDUP, Latimer S, Balasuriya A, Chaboyer W, Thalib L, Gillespie BM. Prevalence and incidence of pressure injuries among older people living in nursing homes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2023;148:104605.
33. Povoas Costa L, Silva Barcellos Caetano D, Silva dos Santos J, Silva Solano Ramos dos Santos P. Risk factors for pressure injury in patients with covid-19 in intensive care unit /Fatores de Risco para Lesão Por Pressão em Pacientes com COVID-19 em Unidade de Terapia Intensiva. *RPCFO.* 2022;14:e–e11787.
34. Sianes-Gallén M, Pujol-García AM, Rus García M, Partera Luque C, López Postigo M, Call Mañosa S, et al. Pressure injuries during the SARS-CoV-2 pandemic: A retrospective, case-control study. *J Tissue Viability.* 2021;30:478–83.
35. Yu JN, Wu BB, Feng LP, Chen HL. COVID-19 related pressure injuries in patients and personnel: A systematic review. *J Tissue Viability.* 2021;30:283–90.
36. Seque CA, Enokihara MMSE, Porro AM, Tomimori J. Skin manifestations associated with COVID-19. *An Bras Dermatol.* 2022;97:75–88.
37. Patton D, Latimer S, Avsar P, Walker RM, Moore Z, Gillespie BM, et al. The effect of prone positioning on pressure injury incidence in adult intensive care unit patients: A meta-review of systematic reviews. *Aust Crit Care.* 2022;35:714–22.
38. Tezcan B, Eraydin C, Karabacak BG. Protective equipment-related pressure ulcers in healthcare workers during COVID-19 pandemic: A systematic review. *J Tissue Viability.* 2022;31:213–20.
39. Su H, Zhou W, Kong Y, Zhu F, Xu B, Shen X, et al. Incidence of facial pressure injuries in health-care professionals during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Pract.* 2023;29:e13125.
40. Spadotto SdF, Velozo BC, Serafim CTR, Cyrino CMS, Abbade LPF, Nunes HRC, et al. Lesões por pressão relacionadas ao uso de máscaras N95 na pandemia por COVID-19. *Nursing.* 2022;25:7606–17.
41. Gefen A. The complex interplay between mechanical forces, tissue response and individual susceptibility to pressure ulcers. *J Wound Care.* 2024;33:620–8.
42. Mervis JS, Phillips TJ. Pressure ulcers: Pathophysiology, epidemiology, risk factors, and presentation. *Am Acad Dermatol.* 2019;81:881–90.
43. Gefen A, Edsberg L. The etiology of pressure injuries. In: Haesler E, editor. *Prevention and treatment of pressure ulcers/injuries: clinical practice guideline.* 2nd ed. Perth (Australia): EPUAP/NPIAP/PPPIA; 2019. p. 16–27.
44. Gefen A, Brienza DM, Cuddigan J, Haesler E, Kottner J. Our contemporary understanding of the aetiology of pressure ulcers/pressure injuries. *Int Wound J.* 2022;19:692–704.
45. Gefen A. The future of pressure ulcer prevention is here: Detecting and targeting inflammation early. *EWMA Journal.* 2018;19:7–13.
46. Loerakker S, Manders E, Strijkers GJ, Nicolay K, Baaijens F, Bader DL, et al. The effects of deformation, ischemia, and reperfusion on the development of muscle damage during prolonged loading. *J Appl Physiol (1985).* 2011;111:1168–77.
47. Bullick E, Kimmel E, Golan S. A novel ischemia reperfusion injury hereditary tissue model for pressure ulcers progression. *Biomech Model Mechanobiol.* 2019;18:1847–66.
48. de Campos MMY, de Sousa MFC, Whitaker IY. Risk factors for pressure ulcers development in intensive care unit patients. *Revista Cuidarte.* 2021;12:e1196.
49. National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Ulcer Advisory Panel, Pan Pacific Pressure Injury Alliance. *Prevention and treatment of pressure ulcers: clinical practice guideline [Internet].* Haesler E, editor. Osborne Park (AU): Cambridge Media.; 2014 [Acesso em 29 nov. 2024]. Disponível em: <<https://npiap.com/general/custom.asp?page=2014Guidelines>>.
50. Coleman S, Nelson EA, Keen J, Wilson L, McGinnis E, Dealey C, et al. Developing a pressure ulcer risk factor minimum data set and risk assessment framework. *J Adv Nurs.* 2014;70:2339–52.
51. Almeida RMF, Tura LFR, Silva RCD. Preventive measures for pressure injuries: structure of social representations of nursing teams. *Rev Esc Enferm USP.* 2022;56:e20220012.
52. Wang I, Walker RM, Gillespie BM, Scott I, Sugathapala R, Chaboyer W. Risk factors predicting hospital-acquired pressure injury in adult patients: An overview of reviews. *Int J Nurs Stud.* 2024;150:104642.
53. Jiao Y, Yuan C, Wu T, Zhang H, Wei Y, Ma Y, et al. Incidence of pressure injuries in fracture patients: A systematic review and meta-analysis. *J Tissue Viability.* 2022;31:726–34.
54. Zhang H, Ma Y, Wang Q, Zhang X, Han L. Incidence and prevalence of pressure injuries in children patients: A systematic review and meta-analysis. *J Tissue Viability.* 2022;31:142–51.
55. Moore Z, McEvoy NL, Avsar P, Byrne S, Budri AMV, Nugent L, et al. Measuring subepidermal moisture to detect early pressure ulcer development: a systematic review. *J Wound Care.* 2022;31:634–47.
56. Avsar P, Patton D, Cuddigan J, Moore Z. A systematic review on the impact of sub-epidermal moisture assessments on pressure ulcer/injury care delivery pathways. *Int Wound J.* 2024;21:e14928.
57. Santos VL, Azevedo MA, Silva TS, Carvalho VM, Carvalho VF. Adaptação transcultural do pressure ulcer scale for healing (PUSH) para a língua portuguesa [Crosscultural adaptation of the pressure ulcer scale for healing to the portuguese language]. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2005;13:305–13.
58. Stotts NA, Rodeheaver GT, Thomas DR, Frantz RA, Bartolucci AA, Sussman C, et al. An instrument to measure healing in pressure ulcers: development and validation of the pressure ulcer scale for healing (PUSH). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M795–M9.

59. Harris C, Bates-Jensen B, Parslow N, Raizman R, Singh M, Ketchen R. Bates-Jensen wound assessment tool: pictorial guide validation project. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2010;37:253–9.
60. Alves DFS, Almeida AO, Silva JLG, Morais FI, Dantas SRPE, Alexandre NMC. Translation and adaptation of the Bates-Jensen wound assessment tool for the brazilian culture. *Texto Contexto-Enfermagem.* 2015;24:826–33.
61. Bates-Jensen BM, McCreath HE, Harputlu D, Patlan A. Reliability of the Bates-Jensen wound assessment tool for pressure injury assessment: The pressure ulcer detection study. *Wound Repair Regen.* 2019;27:386–95.
62. Podd D. Beyond skin deep: Managing pressure injuries. *JAAPA.* 2018;31:10–7.
63. Travis J, Malone M, Hu H, Baten A, Johani K, Huygens F, et al. The microbiome of diabetic foot ulcers: a comparison of swab and tissue biopsy wound sampling techniques using 16S rRNA gene sequencing. *BMC Microbiol.* 2020;20:163.
64. Livesley NJ, Chow AW. Infected pressure ulcers in elderly individuals. *Clin Infect Dis.* 2002;35:1390–6.
65. Copeland-Halperin LR, Kaminsky AJ, Bluefeld N, Miraliakbari R. Sample procurement for cultures of infected wounds: a systematic review. *J Wound Care.* 2016;25:S4–6. S8–10.
66. Tedeschi S, Negosanti L, Sgarzani R, Trapani F, Pignanelli S, Battilana M, et al. Superficial swab versus deep-tissue biopsy for the microbiological diagnosis of local infection in advanced-stage pressure ulcers of spinal-cord-injured patients: a prospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23:943–7.
67. Gray M, Bliss DZ, Doughty DB, Ermer-Seltun J, Kennedy-Evans KL, Palmer MH. Incontinence-associated Dermatitis: A Consensus. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2007;34:45–54.
68. Maskan Bermudez N, Sa BC, Yaghi M, Hargis A, Elman SA. Incontinence-associated dermatitis: a practical guide for the consulting dermatologist. *current dermatology reports. Curr Derm Rep.* 2023;12:291–5.
69. Roca-Biosca A, Rubio-Rico L, De Molina-Fernández MI, Martínez-Castillo JF, Pancorbo-Hidalgo PL, García-Fernández FP. Kennedy terminal ulcer and other skin wounds at the end of life: An integrative review. *J Tissue Viability.* 2021;30:178–82.
70. Kennedy KL. The prevalence of pressure ulcers in an intermediate care facility. *Decubitis.* 1989;2:44–5.
71. Yastrub DJ. Pressure or pathology: distinguishing pressure ulcers from the Kennedy terminal ulcer. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2010;37:249–50.
72. Black JM, Brindle CT, Honaker JS. Differential diagnosis of suspected deep tissue injury. *Int Wound J.* 2016;13:531–9.

ARTIGO ORIGINAL

Ensaio clínico randomizado do curativo de hidrofibra com prata *versus* pomada de collagenase para úlceras venosas: análise de bactérias produtoras de biofilme e clonalidade bacteriana^{☆,☆☆}



Taís Lopes Saranholi ^{ID}^a, Natalie Carlos Ferreira Mello Sampaio ^{ID}^b,
Hélio Amante Miot ^{ID}^c, Stéfani Thais Alves Dantas ^{ID}^d, Vera Lucia Moraes Rall ^{ID}^d
e Luciana Patricia Fernandes Abbade ^{ID}^{c,*}

^a Departamento de Enfermagem, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

^b Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

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

^d Departamento de Ciências Químicas e Biológicas, Setor de Microbiologia e Imunologia, Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

Recebido em 20 de julho de 2024; aceito em 13 de outubro de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Ensaio clínico;
Infecção dos
ferimentos;
Úlcera varicosa

Resumo

Fundamentos: Infecção superficial em úlceras venosas (UV) dificulta a cicatrização.

Objetivo: Avaliar a ação do curativo de hidrofibra com prata (HAg) em comparação à pomada de collagenase (Col) em UV.

Métodos: Ensaio clínico randomizado controlado no qual pacientes com UV com infecção superficial foram randomizados para o grupo intervenção (HAg) ou comparação (Col). Após 30 dias (T30), os desfechos primários avaliados foram: taxa de úlceras sem sinais de infecção superficial, diminuição da carga bacteriana, presença de bactérias produtoras de biofilme e clonalidade bacteriana.

Resultados: Foram incluídos neste estudo 34 pacientes (56 úlceras) – 18 pacientes (28 úlceras) no grupo HAg e 16 (28 úlceras) no grupo Col. Houve redução nas úlceras com infecção superficial em ambos os grupos ao longo do tempo, mas sem diferenças ($p=0,422$). Não houve diminuição na carga bacteriana total ao longo do tempo ($p=0,054$) ou entre os grupos ($p=0,113$). Houve

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501162>

[☆] Como citar este artigo: Saranholi TL, Sampaio NCFM, Miot HA, Dantas STA, Rall VLM, Abbade LPF. A randomized clinical trial of silver hydrofiber dressing versus collagenase ointment for venous ulcer: analysis of biofilm-producing bacteria and bacterial clonality. An Bras Dermatol. 2025;100:501162.

^{☆☆} Trabalho realizado no Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: fernandes.abbade@unesp.br (L.P. Abbade).

redução na taxa de úlceras com bactérias formadoras de biofilme ao longo do tempo ($p=0,047$), mas não houve diferenças entre os grupos ($p=0,558$). Em relação à clonalidade de *Staphylococcus aureus*, em 92,8% das úlceras no grupo HAG e 85% no grupo Col, os clones identificados em T0 foram os mesmos em T30 ($p=0,553$). Não houve alteração na identidade de *Pseudomonas aeruginosa* em nenhuma úlcera em nenhum dos grupos.

Limitações do estudo: Curto tempo de seguimento.

Conclusão: Ambas as intervenções melhoraram as características clínicas e algumas microbiológicas, mas não houve diferença entre elas. Além disso, a maioria das úlceras apresentou perfis genéticos indistinguíveis de *S. aureus* e *P. aeruginosa* entre T0 e T30, sem diferença entre os grupos.

© 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

Úlcera venosa (UV) e outras úlceras crônicas são contaminadas por microrganismos que podem ser provenientes de secreções endógenas, curativos e do meio ambiente. Portanto, é essencial compreender a diferença entre colonização, colonização crítica (infecção superficial) e infecção profunda. A colonização ocorre quando as bactérias se replicam no leito da úlcera, mas não causam danos ao hospedeiro. Entretanto, o ambiente é suscetível a infecções bacterianas que ocorrem quando há aumento na carga microbiana na superfície da úlcera (colonização crítica ou infecção superficial/local). Consequentemente, os níveis de citocinas pró-inflamatórias aumentam e promovem a deterioração do tecido de granulação e exsudato em excesso, dificultando o processo de cicatrização. A infecção profunda ocorre quando as bactérias penetram nos tecidos perilesionados, se replicam e causam danos ao hospedeiro, ultrapassando a capacidade de defesa imunológica, manifestando-se como eritema, edema, aumento da temperatura, dor na região perilesional e febre.¹⁻³

Dependendo do ambiente da úlcera, diferentes tipos de biofilmes podem ser produzidos. Sua formação inicia-se quando uma bactéria, em sua forma planctônica, adere à superfície exposta, que pode ser biótica ou abiótica. Em seguida, os microrganismos se conectam entre si e se fixam de maneira irreversível. A partir daí, começam a proliferar, ativando o *quorum sensing*. O biofilme cresce e se diferencia, tornando-se uma comunidade de biofilme maduro e apresentando características estruturais. Em seguida, forma-se uma matriz de água e substâncias poliméricas, como polissacarídeos, proteínas e DNA extracelular. Por fim, o biofilme maduro inicia um processo de dispersão com o desprendimento de células ou microcolônias. A dispersão pode resultar na colonização de novos nichos e, consequentemente, em novos locais de infecção pelo biofilme.⁴

A resistência das bactérias produtoras de biofilme é um problema crucial no manejo e tratamento de úlceras crônicas. No biofilme maduro, as bactérias crescem lentamente em virtude da deficiência de nutrientes, resultando em resistência a antibióticos tópicos e sistêmicos. Além disso, a penetração dessas substâncias na estrutura bacteriana é reduzida ou incompleta, e o biofilme na úlcera se renova rapidamente.⁵ Desbridamento agudo e curativos com prata, como o de hidrofibra com prata (HAG), são linhas de tra-

tamento descritas para combater o biofilme.⁶ Entretanto, nenhum método é totalmente eficaz para biofilmes, e as evidências científicas são escassas para garantir a melhor forma de remoção do leito da úlcera crônica.

Produtos que promovem o desbridamento enzimático, como a collagenase, não são descritos para combater o biofilme. A collagenase é mencionada como enzima derivada da bactéria *Clostridium histolyticum*. Ela é eficaz e seletiva para atuar no colágeno do tecido necrótico sem danificar o tecido de granulação. Assim, seu uso é apontado como possível após o desbridamento agudo.⁷ Em virtude do uso frequente da pomada de collagenase (Col) na prática clínica como tratamento de rotina em serviços de saúde, é possível utilizá-la como intervenção comparativa. O estudo do microambiente da UV e a busca por intervenções para combater a infecção superficial e o biofilme são aspectos relevantes a serem considerados na escolha das melhores estratégias terapêuticas para promover a cicatrização.

O objetivo deste estudo foi avaliar a ação do curativo de HAG em comparação à Col, tanto após desbridamento agudo, no controle da infecção superficial, interferindo na formação de biofilme por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, quanto na clonalidade das cepas isoladas no tempo inicial e final, em pacientes com UV que utilizaram essas intervenções por 30 dias. Esse período foi escolhido uma vez que os objetivos primários eram avaliar a infecção superficial local e os resultados microbiológicos, em vez da cicatrização, que necessita de mais tempo de seguimento.

Materiais e métodos

Ensaio clínico randomizado, controlado e aberto, com desenho de dois grupos paralelos e avaliação cega dos desfechos, foi conduzido com pacientes com UV e sinais clínicos de infecção superficial. O estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC – RBR – 4kkq2h) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina (FMB) da Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de Botucatu, sob o número 3.055.504. Além disso, o estudo foi relatado seguindo a declaração CONSORT.⁸

O trabalho foi realizado em pacientes adultos atendidos no Ambulatório de Úlceras Crônicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, entre outubro de 2020 e novembro de 2021.

Participantes do estudo

Os indivíduos que preencheram todos os critérios de inclusão e nenhum dos critérios de exclusão foram elegíveis para o estudo. Os critérios de inclusão foram: 1) idade $\geq$ 18 anos; 2) UV crônica (úlceras ativas há mais de seis semanas) com sinais clínicos de infecção superficial, seguindo a regra dos critérios mnemônicos NERDS⁹ se houvesse pelo menos dois dos seguintes: i) N=feridas que não cicatrizam; ii) E=feridas exsudativas; iii) R=tecido de granulação vermelho e com sangramento na superfície da ferida; iv) D=detritos – tecido necrótico amarelo ou preto na superfície da ferida; v) S=cheiro ou odor desagradável da ferida; 3) concordância com os procedimentos propostos no estudo; 4) assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (paciente ou responsável). Os critérios de exclusão foram: 1) úlceras de outras etiologias (doença arterial periférica, causas hematológicas, neoplásicas, infecciosas etc.); 2) úlceras com infecções de tecidos profundos associadas a erisipela, celulite ou linfangite em virtude da necessidade de antibioticoterapia sistêmica; 3) história de hipersensibilidade aos tratamentos propostos; 4) UV associada à doença arterial periférica, classificada quando Índice Tornozelo-Braquial (ITB) $<0,8$ e ausência de pulsos distais, principalmente tibiais.

Randomização e intervenções

O protocolo de randomização foi implementado utilizando o *software* Rv 3.1.2, realizado por paciente, não por ferida. Para garantir a ocultação da alocação, a lista de randomização foi mantida por um indivíduo não relacionado na seleção clínica dos participantes. Portanto, a randomização foi realizada no tempo basal (T0), e o participante podia ser alocado no grupo colagenase (grupo Col) ou no curativo de hidrofibra com prata (grupo HAG).

Após o recrutamento, a área de todas as úlceras foi medida no início do estudo para todos os participantes. Em seguida, a úlcera foi limpa com solução salina a 0,9%. A seguir, foi realizada a coleta de material com *swab* para análise microbiológica e desbridamento agudo do leito da ferida. Esse último procedimento foi realizado com anestesia tópica local (creme de lidocaína a 4%) e mantido sob curativo oclusivo por 30 minutos. Em seguida, o desbridamento foi realizado com cureta em todo o leito ulcerado.

Após o desbridamento superficial, os participantes foram randomizados em dois grupos. O primeiro grupo foi composto por participantes tratados com curativo de HAG (AQUACEL® Ag+Extra™) em formato de compressa, sendo necessárias trocas ao atingir a saturação (aproximadamente quatro dias). No segundo grupo, os participantes foram tratados com Col, que não foi associada aos antibióticos (Kollagenase®). A apresentação da colagenase foi em pomada, e a quantidade aplicada variou de acordo com o tamanho da ferida. Ainda assim, deveria ser suficiente para cobrir todos os leitos das feridas com uma camada mínima de 2 mm, posteriormente coberta com gaze, necessitando ser trocada uma vez ao dia.

Em ambos os grupos, a faixa elástica compressiva (Surepress®) foi associada ao tratamento, devendo ser aplicada uma vez ao dia (pela manhã e removida ao final do dia).

A faixa elástica compressiva é um sistema de compressão constituído por uma única camada, com pressão em torno de 25 a 35 mmHg no tornozelo. Além disso, todos os participantes e cuidadores receberam instruções para cuidar da ferida em casa durante o período do estudo.

Desfechos

Os desfechos avaliados após 30 dias (T30) foram os seguintes.

Primários: (i) taxa de feridas sem sinais de infecção superficial, seguindo os critérios clínicos da regra mnemônica NERDS;⁹ (ii) análise microbiológica – taxa de úlceras com redução da carga bacteriana; taxa de úlceras com bactérias formadoras de biofilme; taxa de úlceras com alterações de identidade bacteriana (clonalidade).

Secundários: (i) melhora clínica da UV avaliada pela escala PUSH (*Pressure Ulcer Scale for Healing*)¹⁰ – o escore total pode variar de 0 a 17; escores mais altos representam as piores condições para a úlcera; (ii) redução da área da úlcera pelo método planimétrico; (iii) taxa de cicatrização avaliada clinicamente pela observação da epitelização total sem a presença de crostas no local da UV; (iv) eventos locais adversos relacionados às intervenções.

Todos os desfechos foram avaliados por um clínico independente, cego à alocação do tratamento.

Análise microbiológica

As úlceras foram irrigadas com solução salina a 0,9% sob pressão mecânica para a coleta das amostras. Um molde de gaze estéril com abertura central de 1 cm² foi colocado sobre o leito da ferida com o aparecimento dos tecidos mais inviáveis. O *swab* foi umedecido com solução salina estéril (0,9%) e friccionado ao longo da área exposta. Posteriormente, o *swab* foi acondicionado em um tubo com 3 mL de solução salina estéril a 0,9%, que foi refrigerado e imediatamente transferido para análise microbiológica.

As análises microbiológicas foram realizadas no Laboratório de Microbiologia do Instituto de Biociências de Botucatu (Universidade Estadual Paulista – Unesp). Neste estudo, as bactérias formadoras de biofilme mais prevalentes na UV mencionadas na literatura – *S. aureus* e *P. aeruginosa* – foram selecionadas para análise. *Staphylococcus epidermidis* também foi avaliada por ser bactéria formadora de biofilme.¹¹ As demais bactérias presentes nas culturas foram apenas descritas quanto à presença e à carga bacteriana. Ainda assim, não foram avaliadas quanto à capacidade de formação de biofilme e à identidade bacteriana entre T0 e T30. Para calcular o número de unidades formadoras de colônias por centímetro quadrado (UFC/cm²), o número de colônias confirmadas foi multiplicado por 10 (100 µL de inóculo) e, então, por três (total de 3 mL no tubo de *swab*).

Produção de biofilme em microplaca de poliestireno

Para cada cultura de *S. aureus*, *S. epidermis* e *P. aeruginosa*, o crescimento em BHI a 35 °C/24 horas foi diluído para aproximadamente $1,5 \times 10^8$ UFC (escala MacFarland 0,5), com

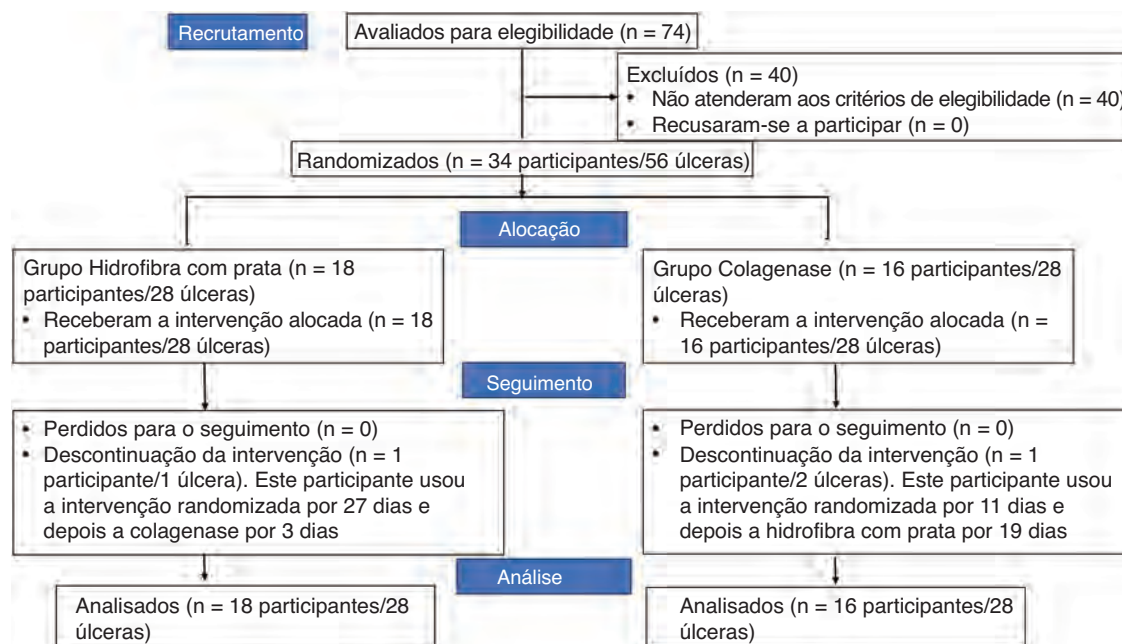


Figura 1 Fluxograma do estudo segundo CONSORT.

o auxílio do Densicheck (Biomeriex For), utilizando o BHI suplementado com 0,5% de glicose. A densidade óptica (DO) foi medida usando leitor de ELISA (Babsystems, MultiScan EX) a 570 nm. O BHBI não inoculado foi usado como controle negativo das reações. O controle positivo de *P. aeruginosa* foi o ATCC 9027, e o de *Staphylococcus* foi *S. epidermidis* ATVV 35983. A partir da média das quatro repetições (DO) e de acordo com a relação entre a DO (amostra teste) e a DO (controle negativo), as cepas foram classificadas nas seguintes categorias: não produtoras de biofilme, produtoras fracas, moderadas ou fortes de biofilme, como mencionado por Stanovic et al.¹²

Identificação da tipagem bacteriana por gel de eletroforese de campo pulsado (PFGE)

A tipagem molecular utilizando a técnica de PFGE foi realizada para as bactérias *S. aureus* e *P. aeruginosa* quando as mesmas espécies foram encontradas em uma úlcera em T0 e T30. Para as cepas de *S. aureus*, a metodologia utilizada foi a descrita para o PulseNet.¹³ Para as cepas de *P. aeruginosa*, foi empregada a metodologia de Gram-negativas de Selim et al.¹⁴.

Tamanho da amostra e análise estatística

Para o tamanho da amostra, assumiu-se que 20% das UV permaneceriam com infecção superficial no grupo HAG e 60% no grupo Col. A diferença entre os grupos foi baseada em estudos anteriores que encontraram quase 80% da infecção superficial controlada com curativos HAG.^{15,16} No grupo Col, assumiu-se apenas 40% de controle da infecção, visto que sua ação é o desbridamento enzimático.⁷ Considerando 80% de poder estatístico e nível de significância bicaudal de 95%, foram necessárias 27 UV para cada grupo de intervenção.

A análise estatística foi por intenção de tratar, realizada respeitando-se as premissas determinadas pelos resultados, características e comportamento das variáveis. As variáveis

binomiais foram comparadas pelos testes Qui-Quadrado (c2) e Exato de Fisher. O teste *t* de Student ou teste U de Mann-Whitney foi usado na comparação das variáveis numéricas, e a normalidade foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. O seguimento longitudinal das áreas de úlcera, o escore PUSH, foi alcançado entre os grupos por meio de modelo linear misto generalizado com distribuição de probabilidade adequada para cada variável. A magnitude do efeito sobre os dados nominais foi avaliada pelo risco relativo (RR) e seu intervalo de confiança de 95% (IC 95%).¹⁷ Os dados foram analisados utilizando o software SPSS 22.0, e o valor de *p* < 0,05 foi considerado significativo.

Resultados

Durante o período do estudo, 74 participantes foram avaliados para determinar se atendiam aos critérios de elegibilidade (fig. 1). Entre eles, 40 foram excluídos por não atenderem a esses critérios. Assim, 34 participantes com 56 úlceras venosas foram elegíveis e randomizados para o estudo. Dezoito participantes com 28 UV foram randomizados para o grupo HAG e 16 participantes com 28 UV para o grupo Col. Após 30 dias de seguimento, um participante do grupo HAG com uma úlcera e um do grupo Col descontinuíam as intervenções.

A tabela 1 apresenta os dados demográficos e clínicos dos participantes no tempo basal (T0), distribuídos por grupo de estudo. Observa-se que os grupos de estudo são homogêneos e não apresentam diferenças estatísticas entre as variáveis.

Desfechos primários

Taxa de úlcera sem sinais clínicos de infecção superficial em T30

Tabela 1 Distribuição dos 34 participantes (56 úlceras) por grupo de estudo de acordo com dados demográficos e clínicos no Tempo basal (T0)

Variáveis relacionadas aos pacientes	Grupo		Total, n = 34 (%)	p-valor
	Col, n = 16 (%)	HAg, n = 18 (%)		
Média de idade (em anos) ($\pm$ DP)	70,7 ($\pm$ 9,2)	68,6 ($\pm$ 8,9)	69,6 ($\pm$ 9,0)	0,94
Sexo feminino	11 (68,8)	13 (72,2)	24 (70,6)	0,83
Sexo masculino	5 (31,3)	5 (27,8)	10 (29,4)	0,83
HAS	11 (68,8)	14 (77,8)	25 (73,5)	0,58
DM	5 (31,3)	6 (33,3)	11 (32,3)	0,90
Histórico de procedimentos cirúrgicos vasculares	6 (37,5)	4 (22,2)	10 (24,49)	0,36
Mobilidade reduzida do tornozelo	9 (56,2)	10 (55,5)	19 (55,8)	0,97
História da TVP	5 (31,3)	3 (16,7)	8 (23,5)	0,35
ITB – mediana (máx.–mín)	1,07 (0,80–1,50)	1,05 (0,93–1,21)	1,06 (0,80–1,50)	0,25
Variáveis relacionadas às feridas mediana (mín.–máx.)	n = 28 úlceras	n = 28 úlceras	Total (n = 56 úlceras)	p-valor
Tempo das úlceras (meses)	24,0 (1,0–168,0)	42,0 (2,0–600,0)	30 (1,0–600,0)	0,25
Área das úlceras (cm ²)	10,3 (1,0–96,9)	14,3 (1,0–123,3)	11,2 (1,0–123,3)	0,74

HAS, hipertensão arterial sistêmica; DM, diabetes *mellitus*; TVP, trombose venosa profunda; ITB, índice tornozelo-braquial.

Houve redução de úlceras com critérios de infecção superficial em ambos os grupos ao longo do tempo. Em 29/56 úlceras (51,8%; IC 95% 39,0%–64,3%), não havia sinais de infecção superficial em T30, dos quais 13/28 do grupo HAg (46,4%; IC 95% 28,6%–65,4%) e 16/28 do grupo Col (67,1%; IC 95% 40,0%–73,4%), não havendo diferença estatística entre os grupos ($p=0,422$). O RR para infecção não superficial ao final de 30 dias entre o grupo HAg em comparação ao grupo Col foi de 0,81 (IC 95% 0,39–1,68).

Taxa de úlceras com redução da carga bacteriana

Foi possível identificar que não houve redução da carga bacteriana ao longo do tempo ($p=0,054$), ou entre os grupos ($p=0,113$; fig. 2).

Em T0, 37/56 das úlceras apresentaram crescimento de *S. aureus* (66,1%; IC 95% 53%–77,1%); no grupo HAg, ocorreu em 16/28 (57,1%; IC 95% 39,1–73,5%) e no grupo Col em 21/28 úlceras (75%; IC 95% 56,6%–87,3%). Em T30, 46/56 apresentaram crescimento de *S. aureus* (82,1%; IC 95% 70,1%–90%); no grupo HAg ocorreu em 20/28 úlceras (71,4%; IC 95% 52,4%–84,75%) e no grupo Col em 26/28 úlceras (92,8%; IC 95% 77,5%–98,0%). Não houve diferença com significância estatística ao longo do tempo ($p=0,345$) e de acordo com os grupos de intervenção ($p=0,336$).

Quanto a *P. aeruginosa*, em T0, houve crescimento em 16/56 úlceras (28,5%; IC 95% 18,4%–41,5%); no grupo HAg, ocorreu em 11/28 (39,3%; IC 95% 23,6%–57,6%) e no grupo Col ocorreu em 5/28 (17,8%; IC 95% 7,9%–35,6%). Em T30, 13/56 úlceras apresentaram crescimento de *P. aeruginosa* (23,2%; IC 95% 14,1%–35,8%); no grupo HAg ocorreu em 7/28 úlceras (25%; IC 95% 12,7%–43,3%) e no grupo Col em 6/28 úlceras (21,4%; IC 95% 10,2%–39,5%). *Staphylococcus epidermidis* ocorreu em apenas três úlceras em T0.

Taxa de úlceras com bactérias formadoras de biofilme

Houve redução na taxa de úlceras com bactérias formadoras de biofilme de T0 a T30 ($p=0,047$), mas não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em T30 ($p=0,558$).

Em T30, no grupo HAg, 13/28 (46,4%; IC 95% 28%–63%) não apresentavam bactérias formadoras de biofilme; no grupo Col, também 13/28 (46,4%; IC 95% 28%–63%). Assim, o RR de úlceras com bactérias que não formam biofilme foi de 1,0 (IC 95% 0,46–2,16; $p=1,000$). Os resultados da produção de biofilme por cepa bacteriana são apresentados na figura 3.

Taxa de úlceras com alteração na identidade bacteriana.

A tipagem molecular utilizando a técnica de PFGE foi realizada para as bactérias (*S. aureus* e *P. aeruginosa*) da mesma espécie em uma úlcera específica em T0 e T30. Entretanto, a tipagem não foi realizada para *S. epidermidis*, uma vez que não houve crescimento dessa bactéria em T0 e T30 na mesma úlcera.

A figura 4 mostra os resultados do dendrograma de similaridade genética de *S. aureus* de úlceras que apresentaram crescimento dessa bactéria em T0 e T30. Foi possível identificar a existência de 17 clones totais de bactérias em 22 participantes em diferentes momentos e grupos deste estudo. Nesse sentido, houve similaridade significativa, acima de 80%, na maioria das úlceras, de modo que clones idênticos foram identificados em T0 e em T30. Os clones de *S. aureus* identificados em T0 foram os mesmos identificados em T30 em 13/14 úlceras (92,8%; IC 95% 68,5%–98,7%) no grupo HAg e em 17/20 úlceras (85%; IC 95% 64,0%–94,8%) no grupo Col. O RR para ter *S. aureus* com alteração na identidade é de 0,58 (IC 95% 0,10–3,31; $p=0,553$); portanto, não há diferença com significância estatística entre os grupos.

As análises de PFGE em cepas de *P. aeruginosa* são observadas no dendrograma da figura 5. Esse dendrograma foi criado utilizando partição final de oito agrupamentos com nível de similaridade superior a 80%. Todas as feridas do dendrograma identificaram alta similaridade dos clones em T0 e em T30. Foi possível identificar oito clones em sete participantes com 11 úlceras. Dessas 11 úlceras, 9/28 eram do grupo HAg (32,1%) e 2/28 (7,14%) do grupo Col. Não houve alteração na identidade de *P. aeruginosa* em nenhuma úlcera em ambos os grupos.

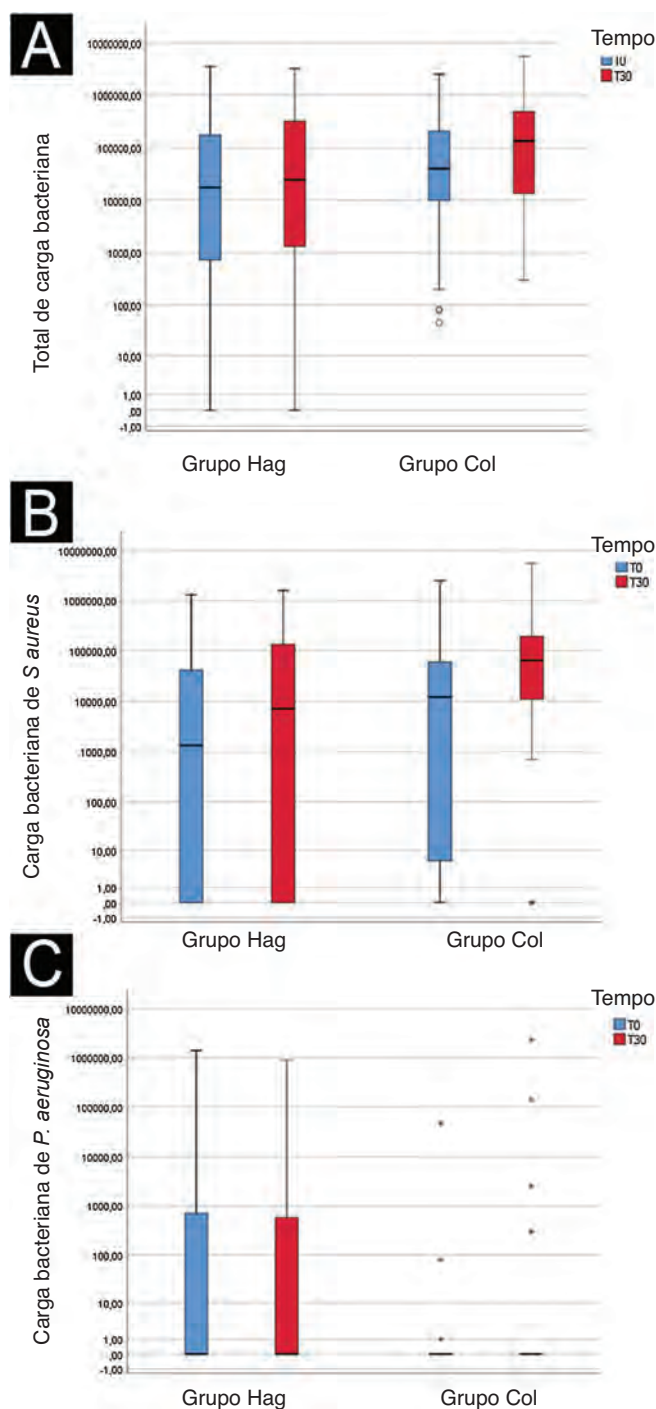


Figura 2 Log da carga bacteriana (UFC/cm²) do total de espécies avaliadas (A), *S. aureus* (B) e *P. aeruginosa* (C), no início do estudo (T0) e após 30 dias (T30), nas úlceras do grupo hidro-fibra com prata (HAg) e colagenase (Col). A carga bacteriana ao longo do tempo (média antes vs. média depois) apresentou significância marginal ($p=0,054$); entretanto, não diferiu entre os grupos ($p=0,113$).

Desfechos secundários

Melhora clínica da UV

No grupo HAg, o valor médio de PUSH em T0 foi de 13,5 ($\pm 2,5$) e em T30 foi de 12,7 ($\pm 3,3$). No grupo Col, o valor médio em T0 foi de 13,5 ($\pm 2,5$) e em T30 foi de 12,4 ($\pm 2,9$). Ambos os grupos apresentaram melhora no escore ao longo do tempo ($p=0,001$); entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,0668$). A redução média do escore percentual de PUSH no grupo HAg foi de -6,8 (IC 95% - 1,3 a -13,0); no grupo Col, foi de -7,6 (IC 95% - 1,10 a -14,1), confirmando que não houve diferença entre os grupos.

Redução da área da úlcera e cicatrização total

A redução média da área da úlcera foi de 0,78 cm² (IC 95% - 0,20 a -1,36) no grupo HAg e de 1,1 cm² (IC 95% - 0,20 a -2,00) no grupo Col. Houve redução da área em ambos os grupos ao longo do tempo ($p=0,001$), mas não houve diferença na significância estatística entre os grupos ($p=0,786$). Não houve úlceras com cicatrização total em ambos os grupos analisados.

Eventos adversos

Não houve eventos adversos relacionados a ambas as intervenções. Um paciente com quatro úlceras no grupo Col apresentou miíase secundária, mas esse evento não estava relacionado à intervenção.

Discussão

Avaliar intervenções que atuam na carga bacteriana e nos biofilmes das UV é crucial, pois há alta prevalência de biofilmes em feridas crônicas, de 62% a 89%.¹⁸ Este ensaio clínico randomizado foi especificamente criado para avaliar, em curto período, a eficácia do curativo de HAg em desfechos clínicos, como infecção local, e microbiológicos, como redução da carga bacteriana e inibição de bactérias produtoras de biofilme. Foi avaliado se os curativos poderiam eliminar as bactérias que colonizavam inicialmente a úlcera, utilizando a avaliação da clonalidade bacteriana, comparando os desfechos basais com o tempo final de seguimento.

Os principais resultados mostram que ambas as intervenções, curativo de HAg e Col, promoveram a redução de úlceras com critérios de infecção superficial, diminuição da taxa de úlceras com bactérias formadoras de biofilme ao longo do tempo, mas sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Por outro lado, não houve redução na carga bacteriana total ao longo do tempo, mas houve significância marginal ($p=0,054$). Portanto, a falta de detecção de diferença pode ter sido decorrente da pequena amostra (sem poder estatístico). Entretanto, não houve sugestão de diferença entre os grupos.

A maioria das úlceras apresentou perfis de PFGE indistinguíveis entre T0 e T30, mostrando falta de ação para

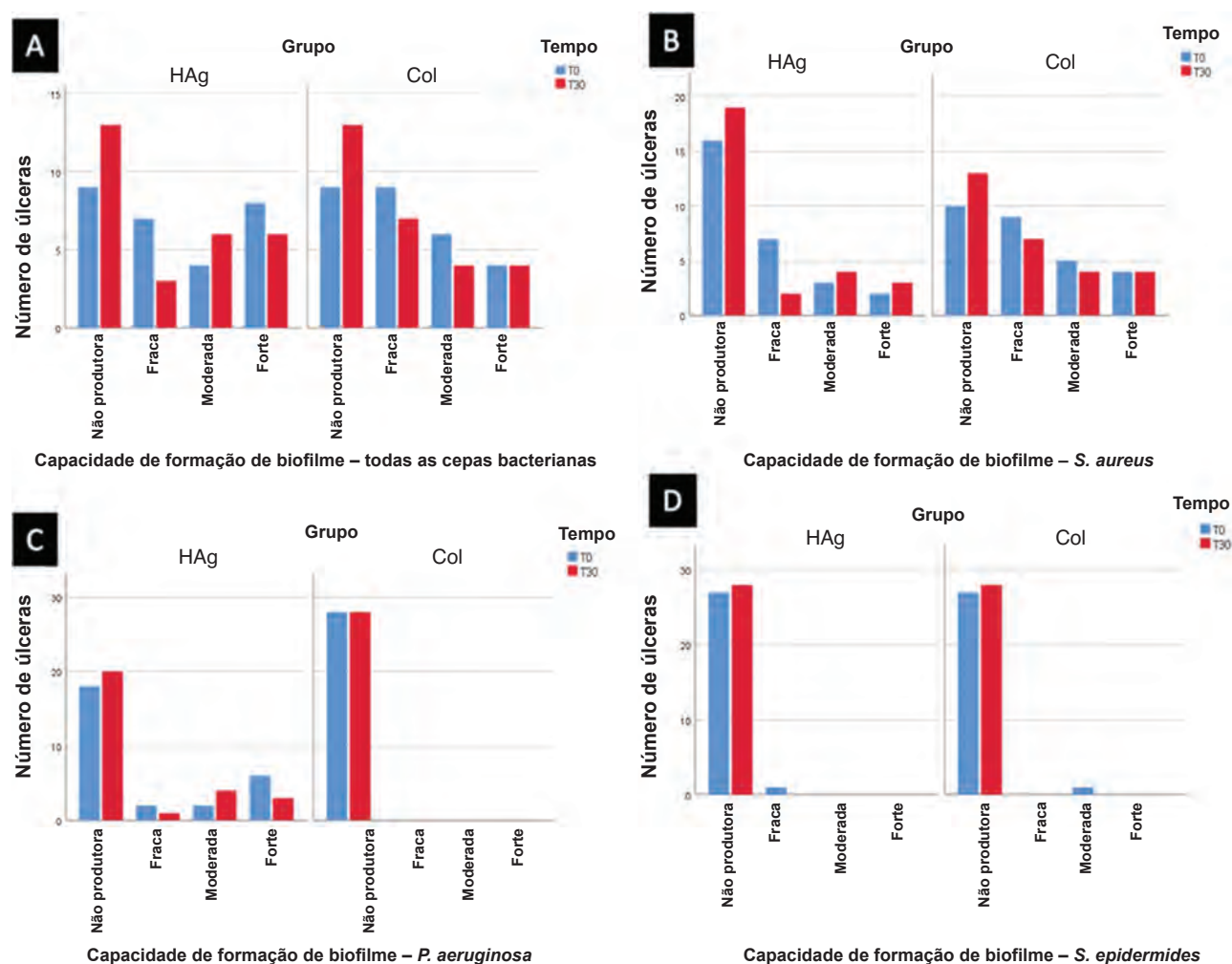


Figura 3 Classificação das cepas bacterianas formadoras de biofilme. (A) Classificação de todas as cepas bacterianas avaliadas em conjunto (*S. aureus*, *P. aeruginosa* e *S. epidermidis*). (B) Capacidade do *S. aureus* de formar biofilme. (C) Capacidade da bactéria *P. aeruginosa* de formar biofilme. (D) Capacidade da bactéria *S. epidermidis* de formar biofilme. Houve redução na taxa de úlceras com bactérias formadoras de biofilme de T0 a T30 ($p=0,047$), mas não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em T30 ($p=0,558$).

eliminar as bactérias que estavam inicialmente colonizando a úlcera. A hipótese inicial presumia que o curativo de HAg seria superior à Col, visto que há mais evidências de sua ação contra infecções superficiais e biofilmes em virtude de suas propriedades antimicrobianas.^{15,16} Curativos contendo prata são conhecidos por reduzir a carga bacteriana e atuar como barreira antimicrobiana para evitar maior contaminação da ferida por microrganismos externos. Esses curativos apresentam menor risco de resistência bacteriana quando há dose adequada de prata.¹⁵ Além disso, a prata atua contra bactérias Gram-negativas, bactérias Gram-positivas, fungos e vírus,¹⁹ embora tenha havido relatos recentes de resistência bacteriana à prata.²⁰

Os ensaios clínicos com curativos com prata geralmente avaliam os desfechos de cicatrização. Entretanto, os resultados relacionados ao controle local da infecção e aos efeitos microbiológicos ainda precisam ser avaliados, o que dificulta a comparação dos achados do presente estudo.

Uma revisão sistemática Cochrane com metanálises de 2010 concluiu que não havia evidências que confirmassem

se produtos com prata podem promover a cicatrização de feridas.²¹ Entretanto, outras revisões sistemáticas dos últimos anos encontraram resultados diferentes. Uma revisão sistemática Cochrane de 2018 sobre curativos e agentes tópicos para o tratamento de UV encontrou evidências de que os curativos com prata podem aumentar a probabilidade de cicatrização da UV em comparação com curativos não aderentes (RR = 2,43; IC 95% 1,58–3,74), com evidência de certeza moderada.²² A revisão sistemática realizada em 2020 sobre curativos com prata, especificamente para UV, incluiu oito ensaios clínicos randomizados, totalizando 1.057 pacientes, 526 participantes com curativos com prata e 531 controles. Os desfechos avaliados foram clínicos, como redução da área da ferida e cicatrização. Houve evidências de que curativos com prata podem aumentar a taxa de cicatrização da UV e melhorar sua recuperação em curto período. Entretanto, em comparação com outros curativos, ensaios clínicos com longo tempo de seguimento são necessários para confirmar se os curativos com prata são superiores para a cicatrização completa da ferida.²³

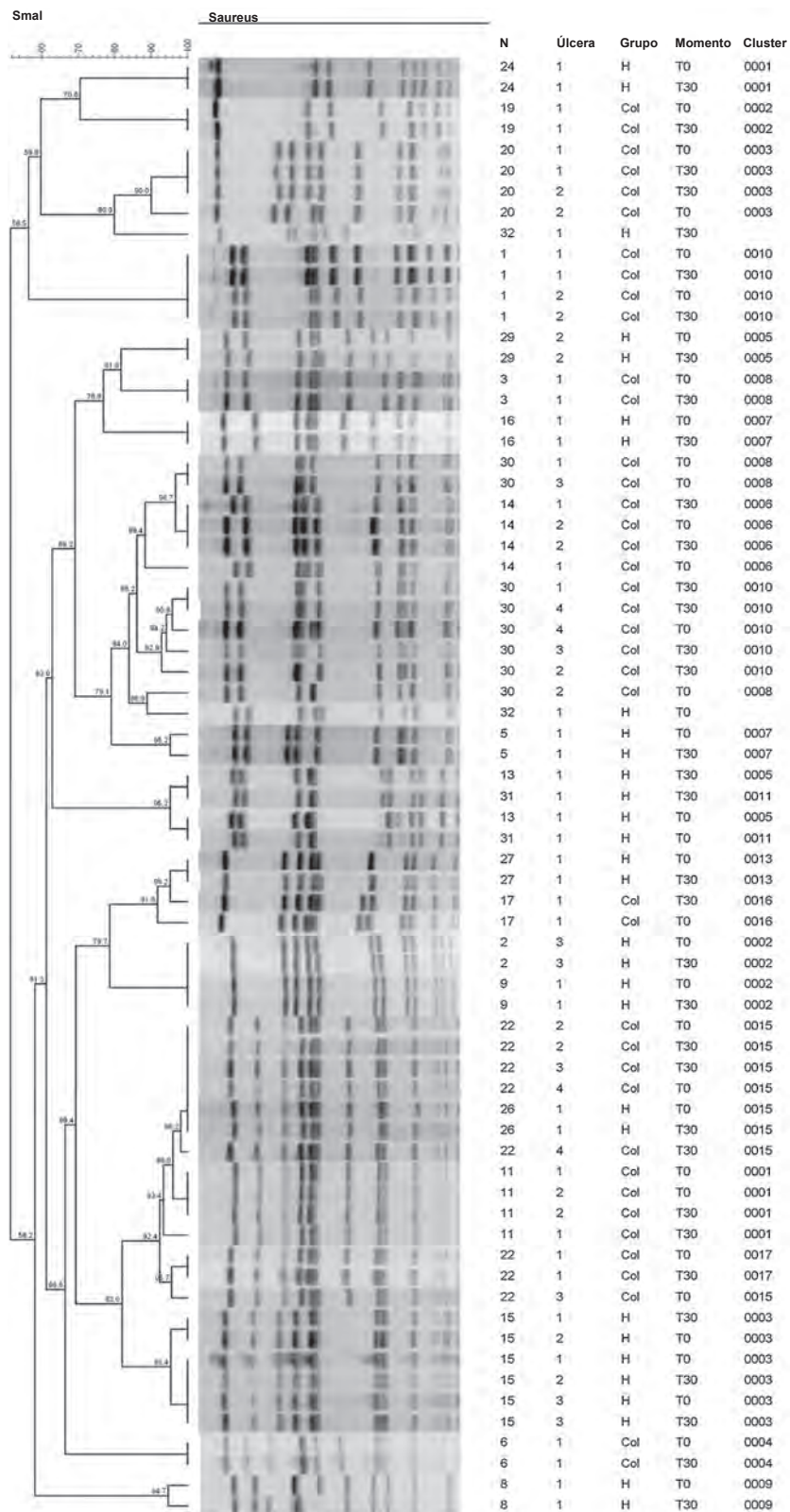


Figura 4 Dendrograma de similaridade genética de úlceras com *S. aureus*. O RR para ter *S. aureus* com alteração de identidade é 0,58 (IC 95% 0,10–3,31; $p=0,553$).

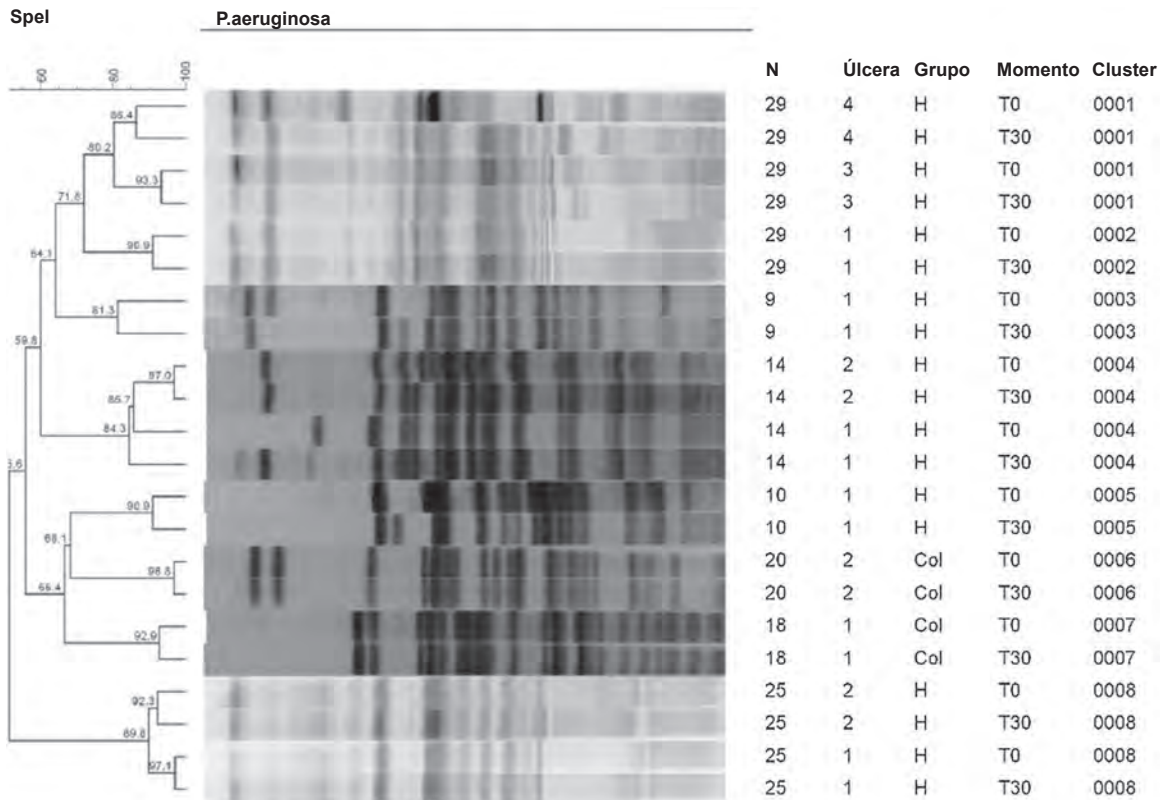


Figura 5 Dendrograma de similaridade genética de úlceras com *P. aeruginosa*. Não houve alteração na identidade de *P. aeruginosa* em nenhuma úlcera em ambos os grupos.

No presente estudo, ambos os grupos foram submetidos a desbridamento por curetagem cirúrgica superficial antes da randomização, o que pode explicar os resultados semelhantes entre os dois grupos. O desbridamento representa estratégia de tratamento contra biofilmes. Entretanto, ele não pode ser erradicado, pois sua formação ocorre algumas horas após o procedimento. Portanto, seu uso isolado não é recomendado. Ainda assim, é uma estratégia que corrobora a melhor eficácia das terapias tópicas contra biofilme realizadas após o desbridamento, pois abre uma janela de oportunidade.²⁴

O biofilme e a carga bacteriana das úlceras promovem atraso na cicatrização e podem causar o desenvolvimento de infecções.²⁵ Portanto, o conhecimento dos microrganismos mais frequentes em úlceras crônicas mostra o caminho para a criação de estratégias de tratamento de feridas. A correlação clínico-laboratorial em relação à flora bacteriana de úlceras crônicas é um desafio. A amostra microbiológica pode ser analisada de maneira qualitativa e quantitativa. Neste estudo, o swab foi realizado em área predeterminada, possibilitando as análises quantitativas e a identificação das espécies bacterianas. A técnica de swab é menos invasiva e pode ser usada para análises qualitativas, semiquantitativas ou quantitativas e é empregada principalmente em ambientes ambulatoriais.²⁶

A técnica de swab é menos invasiva e pode ser usada para análises qualitativas, semiquantitativas ou quantitativas. É predominantemente empregada em ambientes ambulatoriais.

As bactérias mais frequentes em úlceras crônicas são *S. aureus* e *P. aeruginosa*. Ao mesmo tempo, a prevalência de outros tipos varia nos diferentes estudos.²⁷ A úlcera pode evoluir para infecção de tecidos moles mais profundos quando as bactérias atingem o nível crítico de 105 unidades formadoras de colônias por grama de tecido. Quando o número de bactérias ultrapassa esse limite, a probabilidade de infecção aumenta, pois o sistema imunológico do hospedeiro não consegue mais controlar a proliferação bacteriana.²⁸ O estudo que analisou as características microbiológicas de 754 UV, utilizando o swab em uma área de 1 cm², em uma amostra de 636 (84,3%) pacientes, apresentou úlceras com cultura positiva.²⁹ Dentre os patógenos identificados no estudo, *P. aeruginosa* foi detectada em 28,6% das culturas. No presente estudo, cerca de 66% das úlceras foram colonizadas por *S. aureus* e 28,5% por *P. aeruginosa*.

A tipagem molecular, pela técnica de PFGE realizada neste estudo, demonstrou alta similaridade dos clones em T0 e T30 nas cepas de *S. aureus* e *P. aeruginosa*. Apenas uma úlcera no grupo do curativo de HAG e três do grupo da Col apresentaram perfis genéticos diferentes de *S. aureus*. Os perfis de *P. aeruginosa* por PFGE foram indistinguíveis em quaisquer úlceras de ambos os grupos. Portanto, os resultados do presente estudo mostram que os curativos não são eficazes em alterar a clonalidade bacteriana. Outro estudo avaliou a colonização em feridas por *P. aeruginosa* por PFGE; identificou a bactéria em 48 culturas isoladas de úlceras crônicas que foram submetidas a diferentes tipos de cura-

tivos, incluindo prata, demonstrando multirresistência em três delas. *Pseudomonas aeruginosa* estava presente em 75% das amostras de feridas crônicas. Na maioria das úlceras, as cepas apresentaram as mesmas características genéticas em ambos os momentos analisados, indicando que os leitos das feridas permaneceram colonizados e que os clones persistiram por mais de um mês de tratamento, resultado semelhante ao encontrado no presente estudo. A maioria das bactérias apresentou genes de virulência associados ao alto potencial de estabelecer infecção.³⁰

O presente estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, o tempo de seguimento de 30 dias é considerado insuficiente para avaliar a evolução do processo de cicatrização de úlceras crônicas. No entanto, os desfechos primários estavam associados à avaliação da infecção superficial local e aos desfechos microbiológicos, que puderam ser alcançados no período proposto. Outra limitação é o procedimento de coleta de material para as análises microbiológicas, visto que o padrão-ouro é a biópsia tecidual em virtude da capacidade de avaliar bactérias mais profundas. Entretanto, a biópsia tem a desvantagem de ser mais invasiva, dolorosa e cara do que a técnica de *swab*.¹¹ Além disso, o *swab* foi coletado em uma pequena área do leito da ferida. A distribuição de bactérias e biofilmes em feridas crônicas pode não ser uniforme. Portanto, uma única amostra de biópsia ou *swab* em pequena área pode influenciar os resultados, pois outras regiões da mesma lesão podem apresentar resultados diferentes. Entretanto, o *swab* foi realizado no leito da ferida com traços de tecido inviável, aumentando as chances de representar o local com maior carga bacteriana e biofilme.

Os resultados deste estudo permitem discutir a eficácia de intervenções denominadas como estratégias para o tratamento de úlceras com infecção superficial e biofilme, com avaliação clínica e microbiológica de desfechos essenciais relacionados às infecções de feridas.

Conclusão

Ambas as intervenções melhoraram as características clínicas e algumas microbiológicas ao longo do tempo, mas não houve diferença entre elas após 30 dias de seguimento. Além disso, a maioria das úlceras apresentou perfis genéticos indistinguíveis de *S. aureus* e *P. aeruginosa* entre T0 e T30, sem diferença entre os grupos.

Editor

Ana Maria Roselino

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Suporte financeiro

Este estudo recebeu suporte financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brasil. A agência financiadora não teve qualquer papel no desenho

do estudo, na coleta, análise e interpretação dos dados, na redação do manuscrito e na decisão de submeter o artigo para publicação.

Contribuição dos autores

Taís Lopes Saranholi: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Natalie Carlos Ferreira Mello Sampaio: Obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Hélio Amante Miot: Análise e interpretação dos dados; Análise estatística; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Stéfani Thais Alves Dantas: Obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Vera Lucia Moraes Rall: Obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Luciana Patricia Fernandes Abbade: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Percival SL, Hill KE, Williams DW, Hooper SJ, Thomas DW, Costerton JW. A review of the scientific evidence for biofilms in wounds. *Wound Repair Regen.* 2012;20:647–57.
2. Percival SL, Emanuel C, Cutting KF, Williams DW. Microbiology of the skin and the role of biofilms in infection. *Int Wound J.* 2012;9:14–32.
3. Negut I, Grumezescu V, Grumezescu AM. Treatment strategies for infected wounds. *Molecules.* 2018;23:2392.
4. Goswami AG, Basu S, Banerjee T, Shukla VK. Biofilm and wound healing: from bench to bedside. *Eur J Med Res.* 2023;28:157.
5. Wolcott RD, Rumbaugh KP, James G, Schultz G, Phillips P, Yang Q, et al. Biofilm maturity studies indicate sharp debridement opens a time-dependent therapeutic window. *J Wound Care.* 2010;19:320–8.
6. Snyder RJ, Bohn G, Hanft J, Harkless L, Kim P, Lavery L, et al. Wound biofilm: current perspectives and strategies on biofilm disruption and treatments. *Wounds.* 2017;29:S1–17.
7. McCallon SK, Weir D, Lantis JC2nd. Optimizing wound bed preparation with collagenase enzymatic debridement. *J Am Coll Clin Wound Spec.* 2015;6:14–23.
8. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med.* 2010;152:726–32.

9. Sibbald RG, Woo K, Ayello EA. Increased bacterial burden and infection: the story of NERDS and STONES. *Adv Skin Wound Care*. 2006;19:447–61, quiz 461–463.
10. de Gouveia Santos VL, Sellmer D, Massulo MME. Inter rater reliability of Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH) in patients with chronic leg ulcers. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007;15:391–6.
11. Alves PJ, Barreto RT, Barrois BM, Gryson LG, Meaume S, Montrety SJ. Update on the role of antiseptics in the management of chronic wounds with critical colonisation and/or biofilm. *Int Wound J*. 2021;18:342–58.
12. Stepanović S, Ćirković I, Mijač V, Švabić-Vlahović M. Influence of the incubation temperature, atmosphere and dynamic conditions on biofilm formation by *Salmonella* spp. *Food Microbiol*. 2003;20:339–43.
13. Centers for Disease Control and Prevention - CDC [Internet]. Oxacillin Resistant *Aureus* on PulseNet (OPN): Laboratory Protocol for Molecular typing of *S. Aureus* by Pulsed Field Gel Electrophoresis (PFGE). Atlanta: CDC. c2022 [Acesso em 22 jul. 2022]. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/staphylococcus-aureus/media/pdfs/MRAS-PFGE-P.pdf>>.
14. Selim S, El Kholy I, Hagagy N, El Alfay S, Aziz MA. Rapid identification of *Pseudomonas aeruginosa* by pulsed-field gel electrophoresis. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2015;29:152–6.
15. Forlee M, Rossington A, Searle R. A prospective, open, multi-centre study to evaluate a new gelling fibre dressing containing silver in the management of venous leg ulcers. *Int Wound J*. 2014;11:438–45.
16. Coutts P, Sibbald RG. The effect of a silver-containing Hydrofiber dressing on superficial wound bed and bacterial balance of chronic wounds. *Int Wound J*. 2005;2:348–56.
17. Patino CM, Ferreira JC. Confidence intervals: a useful statistical tool to estimate effect sizes in the real world. *J Bras Pneumol*. 2015;41:565–6.
18. Malone M, Bjarnsholt T, McBain AJ, James GA, Stoodley P, Leaper D, et al. The prevalence of biofilms in chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of published data. *J Wound Care*. 2017;26:20–5.
19. Vila Domínguez A, Ayerbe Algaba R, Miró Canturri A, Rodríguez Villodres Á, Smani Y. Antibacterial activity of colloidal silver against gram-negative and gram-positive bacteria. *Antibiot (Basel)*. 2020;9:36.
20. Panáček A, Kvítek L, Smékalová M, Večeřová R, Kolář M, Röderová M, et al. Bacterial resistance to silver nanoparticles and how to overcome it. *Nat Nanotechnol*. 2018;13:65–71.
21. Storm-Versloot MN, Vos CG, Ubbink DT, Vermeulen H. Topical silver for preventing wound infection. *Cochrane database Syst Rev*. 2010:CD006478.
22. Norman G, Westby MJ, Rithalia AD, Stubbs N, Soares MO, Dumville JC. Dressings and topical agents for treating venous leg ulcers. *Cochrane database Syst Rev*. 2018;6:CD012583.
23. Zhao M, Zhang D, Tan L, Huang H. Silver dressings for the healing of venous leg ulcer: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e22164.
24. Schultz G, Bjarnsholt T, James GA, Leaper DJ, McBain AJ, Malone M, et al. Consensus guidelines for the identification and treatment of biofilms in chronic nonhealing wounds. *Wound Repair Regen*. 2017;25:744–57.
25. Metcalf DG, Bowler PG. Biofilm delays wound healing: a review of the evidence. *Burn Trauma*. 2013;1:5–12.
26. Ramsay S, Cowan L, Davidson JM, Nanney L, Schultz G. Wound samples: moving towards a standardized method of collection and analysis. *Int Wound J*. 2016;13:880–91.
27. Serra R, Grande R, Butrico L, Rossi A, Settimio UF, Caroleo B, et al. Chronic wound infections: the role of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13:605–13.
28. Percival SL. Importance of biofilm formation in surgical infection. *Br J Surg*. 2017;104:e85–94.
29. Cwajda-Białasik J, Mościcka P, Jawień A, Szewczyk MT. Microbiological status of venous leg ulcers and its predictors: a single-center cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:12965.
30. de Oliveira FP, Pires BMFB, de Cássia Ferreira de Almeida Silva K, de Carvalho BTF, Teixeira LA, de Paula GR, et al. Prevalence Antimicrobial Susceptibility, and Clonal Diversity of *Pseudomonas aeruginosa* in Chronic Wounds. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2017;44:528–35.



ARTIGO ORIGINAL

Exposição ao arsênio e risco de câncer de pele (melanoma e não melanoma): revisão sistemática e metanálise ☆,☆☆



Lijiao He , Meiying Wei , Qikui Yang , Yun Huang  e Zuyuan Wei *

Departamento de Dermatologia, Wenshan Zhuang and Miao Autonomous Prefecture Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenshan, China

Recebido em 9 de julho de 2024; aceito em 24 de novembro de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Arsênio;
Carcinoma
basocelular;
Carcinoma
espinocelular;
Melanoma;
Metanálise;
Revisão sistemática

Resumo

Fundamentos: O arsênio, reconhecido como substância potencialmente letal e cancerígena, tem sido associado ao risco aumentado de câncer de pele; entretanto, os resultados têm sido inconsistentes. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da exposição ao arsênio no risco de câncer de pele (incluindo melanoma e não melanoma) por meio de metanálise dos dados disponíveis.

Objetivos: Avaliar o risco de câncer de pele pela exposição ao arsênio.

Métodos: Buscas foram realizadas em bases de dados como PubMed, Web of Science, Embase e CNKI (até 10 de junho de 2024). A razão de chances (OR, *odds ratio*) combinada e seu intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram calculados usando o modelo de efeitos aleatórios. Análises de subgrupos foram realizadas considerando o tamanho da amostra, centros de estudo, regiões dos EUA, vias de exposição ao arsênio e métodos de mensuração.

Resultados: Foram incluídos 12 artigos no total, abrangendo 48.003 participantes. Os resultados indicaram associação entre a exposição ao arsênio e o risco de câncer de pele (OR = 1,51; IC95% 1,26-1,80). Especificamente, a OR foi de 1,52 (IC95% 1,06-2,17) para melanoma, 1,64 (IC95% 1,16-2,32) para carcinoma espinocelular e 1,36 (IC95% 1,04-1,77) para carcinoma basocelular. As análises de subgrupos também revelaram associação entre a exposição ao arsênio e o câncer de pele nos EUA (OR = 1,52; IC95% 1,25-1,87). Tanto a ingestão quanto a inalação do arsênio mostraram tendência ao risco aumentado de câncer de pele.

Limitações do estudo: Uma importante limitação deste estudo é o grau de heterogeneidade, e outra é decorrente do número limitado de artigos de pesquisa disponíveis.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501161>

☆ Como citar este artigo: He L, Wei M, Yang Q, Huang Y, Wei Z. Arsenic exposure and risk of skin cancer (melanoma and non-melanoma): A systematic review and meta-analysis. An Bras Dermatol. 2025;100:501161.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Wenshan Zhuang and Miao Autonomous Prefecture Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenshan, China.

* Autor para correspondência.

E-mail: 2632645497@qq.com (Z. Wei).

Conclusão: Esta metanálise indica que a exposição ao arsênio pode estar associada ao risco elevado de câncer de pele. Pesquisas prospectivas adicionais são necessárias para verificar a associação entre a exposição ao arsênio e a incidência de câncer de pele, abrangendo tanto o melanoma cutâneo maligno quanto o câncer de pele não melanoma.

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

Introdução

Os cânceres de pele podem ser categorizados em dois grupos principais: melanoma e câncer de pele não melanoma (CPNM). O CPNM, predominantemente composto por carcinoma espinocelular (CEC) e carcinoma basocelular (CBC), é o câncer mais comumente identificado, representando aproximadamente 1/3 de todos os tumores malignos diagnosticados globalmente a cada ano.^{1,2} O CBC representa quase 80% de todos os casos de CPNM detectados a cada ano,³ e o CEC representa os 20% restantes.^{4,5} O melanoma, um tipo agressivo de câncer de pele que surge dos melanócitos, representa menos de 5% de todos os casos de câncer de pele, mas representa uma ameaça substancial. Se não tratado, o melanoma, responsável por 75% de todas as mortes relacionadas ao câncer de pele, tem a capacidade de enviar metástases para diferentes áreas do corpo.^{6,7} Coletivamente, o melanoma e o CPNM representam substancial ônus econômico e de saúde, que deverá continuar aumentando no futuro.

O arsênio tem sido usado como medicamento (solução de Fowler) para o tratamento de sífilis, malária e psoríase nos últimos dois séculos.⁸ Entretanto, após 30 anos de tratamento, os pacientes desenvolveram múltiplos cânceres de pele.⁹ Pesquisas subsequentes demonstraram progressivamente que a exposição crônica de longo prazo ao arsênio pode resultar em uma variedade de cânceres, incluindo câncer de pele, pulmão,^{10,11} e, em menor extensão, câncer de fígado, rim e bexiga.^{12–14} Consequentemente, muitos medicamentos contendo arsênio foram restringidos ou eliminados completamente. A *International Agency for Research on Cancer* (IARC) classifica o arsênio como carcinógeno humano do Grupo I.¹⁵ No entanto, o arsênio é comumente encontrado no solo, em sedimentos e águas subterrâneas, ocorrendo naturalmente ou como resultado de atividades humanas, como preparação de alimentos, processos industriais, mineração e uso de pesticidas. Os seres humanos podem ser expostos ao arsênio por diversas vias.¹⁶ De acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), o nível de arsênio na água potável não deve exceder 10 µg/L.¹⁷ Entretanto, essa diretriz é frequentemente aumentada para 50 µg/L em vários países em desenvolvimento.¹⁸ Globalmente, mais de 100 milhões de indivíduos correm o risco de consumir níveis de arsênio acima de 50 µg/L na água potável.¹⁹ A exposição alimentar média ao arsênio inorgânico (iAs) varia de 0,1 a 3,0 µg/kg por dia na Europa, Ásia e EUA.²⁰ A avaliação de risco do *National Research Council* (NRC) de 2001 sugere que mesmo a exposição a concentrações mais baixas de arsênio representa risco relativamente alto de câncer.²¹

Pesquisas extensas foram conduzidas sobre a associação entre exposição ao arsênio e CPNM.^{22–28} Várias investigações

epidemiológicas estabeleceram associação entre exposição ao arsênio e probabilidade aumentada de desenvolver CPNM em diferentes locais, como Taiwan, México, Bangladesh e Chile.^{29–31} Pesquisas em Taiwan^{31,32} revelaram relação dose-resposta significativa para essa associação, enquanto outros estudos não observaram tal efeito.^{23,25,26,28} Por outro lado, pesquisas sobre a associação potencial entre melanoma e exposição ao arsênio resultaram em descobertas divergentes.^{22,33–38} Embora alguns estudos indiquem possível associação entre exposição ao arsênio e probabilidade aumentada de desenvolver câncer de pele, a natureza definitiva dessa ligação ainda é debatida. Para investigar essa associação potencial de maneira mais completa, uma metanálise foi realizada para revisar sistematicamente os dados existentes sobre a exposição ao arsênio e sua associação ao câncer de pele, abrangendo casos de melanoma e não melanoma.

Métodos

Protocolo

A metanálise foi registrada na plataforma PROSPERO (CRD42024556618) e seguiu as diretrizes PRISMA para relatórios completos.³⁹ O Apêndice Suplementar 1 contém a lista de verificação PRISMA. A aprovação do comitê de ética em pesquisa institucional não foi necessária para este estudo, pois consistiu em revisão sistemática e metanálise da literatura existente.

Estratégia de busca bibliográfica

Dois pesquisadores, Li Jiao He e Mei Ying Wei, realizaram buscas individuais nos bancos de dados PubMed, Embase, Web of Science, Biblioteca Cochrane e CNKI (desde 10 de junho de 2024). Termos-chave como arsênio, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular e melanoma foram empregados. A expansão da busca foi conduzida utilizando termos MeSH no banco de dados PubMed, como Melanoma Maligno, Arsênio-75, Carcinoma Epidermoide e Úlcera de Roedor. Não houve limitações de idioma ou tempo na estratégia de busca. Cada autor conduziu revisão independente de todos os títulos e selecionou resumos relevantes, enquanto artigos duplicados e não relacionados foram excluídos. As decisões finais sobre inclusão ou exclusão de estudos foram tomadas por consenso. A análise incluiu estudos que examinaram a associação entre exposição ao arsênio e câncer de pele, abrangendo melanoma e não melanoma (estratégias de busca específicas são complementadas no Apêndice Suplementar 2).

Crítérios de inclusão e exclusão

Os critérios para inclusão de estudos foram definidos como: 1) desenho de estudo de caso-controle ou coorte prospectiva; 2) estudos envolvendo populações com melanoma, CBC, CEC ou grupos controle correspondentes; 3) documentação do histórico de exposição ao arsênio; 4) disponibilidade de IC95% ou dados suficientes para calcular OR ou riscos relativos (RR) para os desfechos do estudo.

Os critérios de exclusão para este estudo incluíram: 1) dados ou resultados insuficientes; 2) estudos não comparativos, experimentos *in vitro*, experimentos com animais, relatos de caso, mecanismos de ação, resumos de conferências, cartas, revisões e opiniões de especialistas; e 3) indivíduos sem diagnóstico de câncer de pele.

Extração de dados

Dois pesquisadores revisaram a literatura de maneira independente com base nos critérios de inclusão e exclusão e coletaram os dados com formulário padronizado para extração de informações. Os dados obtidos foram verificados por ambos os pesquisadores, e as inconsistências foram abordadas por um terceiro especialista. Cada estudo forneceu os seguintes detalhes: 1) detalhes do estudo, incluindo desenho, país, duração do seguimento, população do estudo (número de casos e controles ou membros da coorte) e características demográficas; 2) tipo de exposição ao arsênio (p. ex., água, poeira, amostras biológicas, questionários); 3) definições de desfechos, como melanoma, CBC e CEC (incluindo diagnóstico histológico e códigos CID); 4) medidas de efeito relatadas, incluindo OR, RR e IC95% correspondentes para grupos expostos e não expostos.

Avaliação de qualidade e risco de viés

A qualidade desses estudos foi cuidadosamente avaliada por dois revisores utilizando a Escala Newcastle-Ottawa (NOS).⁴⁰ Essa avaliação se concentrou em três critérios principais: seleção do estudo, comparabilidade das exposições e avaliação dos desfechos. A NOS revisada utiliza um sistema de classificação de nove estrelas: a pesquisa é avaliada com uma a três estrelas para baixa qualidade, quatro a seis estrelas para qualidade média e sete a nove estrelas para excelente qualidade. Dois revisores independentes utilizaram a ferramenta *Cochrane Non-Randomized Study Intervention* (ROBINS-I) para avaliar o risco de viés nos estudos selecionados.⁴¹ Durante o processo de avaliação, o risco de viés foi classificado em cinco níveis: baixo, moderado, grave, crítico ou informação insuficiente, com base em sete domínios: 1) viés em virtude de confundidores; 2) viés no desvio dos resultados pretendidos; 3) viés na classificação das intervenções; 4) viés por desvio da intervenção pretendida; 5) viés em virtude de dados ausentes; 6) viés na mensuração dos desfechos; 7) viés na seleção dos resultados relatados. Se pelo menos um domínio fosse classificado como alto ou moderado, o risco geral de viés era classificado como alto ou moderado; caso contrário, era classificado como baixo. Quaisquer divergências entre os dois pesquisadores foram resolvidas por unanimidade, por meio de consenso.

Análise estatística

O *software* Stata SE 15.0 foi utilizado para conduzir a análise estatística para o cálculo do OR e dos correspondentes IC95% referentes às variáveis binárias. A escolha entre modelos de efeitos fixos e aleatórios foi baseada nos valores de p do índice I^2 e do teste Q de Cochran.⁴² A heterogeneidade foi categorizada como baixa ($I^2 < 25\%$), moderada (25% a 75%) ou alta ($I^2 > 75\%$).⁴³ A heterogeneidade significativa foi determinada pelo teste Q de Cochran, com valor de $p < 0,05$. Análise de subgrupo foi realizada para examinar as origens da variabilidade, e a análise de sensibilidade foi realizada removendo estudos individuais para avaliar a estabilidade dos desfechos. A avaliação do viés de publicação foi realizada pela inspeção visual da assimetria do gráfico de funil utilizando o teste de Begg.⁴⁴ Todos os testes estatísticos foram conduzidos como testes bilaterais, com nível de significância estabelecido em $p < 0,05$.

Resultados

Resultados da busca bibliográfica

Inicialmente, um total de 2.937 artigos foram recuperados por meio de busca bibliográfica. Após a exclusão de 718 artigos duplicados, 2.106 artigos adicionais foram removidos de acordo com os critérios predefinidos. Inicialmente, 68 estudos foram submetidos à revisão de títulos e resumos. Após a avaliação do texto completo, 56 estudos não atenderam aos critérios de inclusão e foram excluídos. Após análise completa, 12 estudos atenderam aos critérios estabelecidos e foram incluídos na metanálise. As especificidades do processo de triagem da literatura e seus resultados são esclarecidos na figura 1.

Características básicas dos estudos incluídos

A análise abrangeu 12 estudos, dos quais 11 eram de caso-controle e um de coorte. Informações demográficas detalhadas da população, como proporção dos sexos e país de origem, são apresentadas na tabela 1. As definições de exposição ao arsênio diferiram entre os estudos, com alguns enfatizando a exposição pela água potável e outros destacando a contaminação química ou indicadores indiretos, como concentrações de arsênio nas unhas dos pés e na urina. Essas definições apresentaram pequenas discrepâncias entre os estudos.

Avaliação da qualidade e risco de viés

A NOS foi utilizada para avaliar a qualidade dos estudos de coorte incluídos, com os resultados apresentados na tabela 2. Em resumo, cinco artigos foram classificados como de alta qualidade, cada um recebendo pontuação de sete estrelas. Entre eles, dois estudos se concentraram na análise dos níveis de arsênio na urina, outros dois mediram os níveis de arsênio nas unhas dos pés e apenas um investigou o nível de arsênio na água potável. Essas análises levaram em conta variáveis como idade, sexo, histórico de exposição solar e tipo de pele para mitigar potenciais efeitos de con-

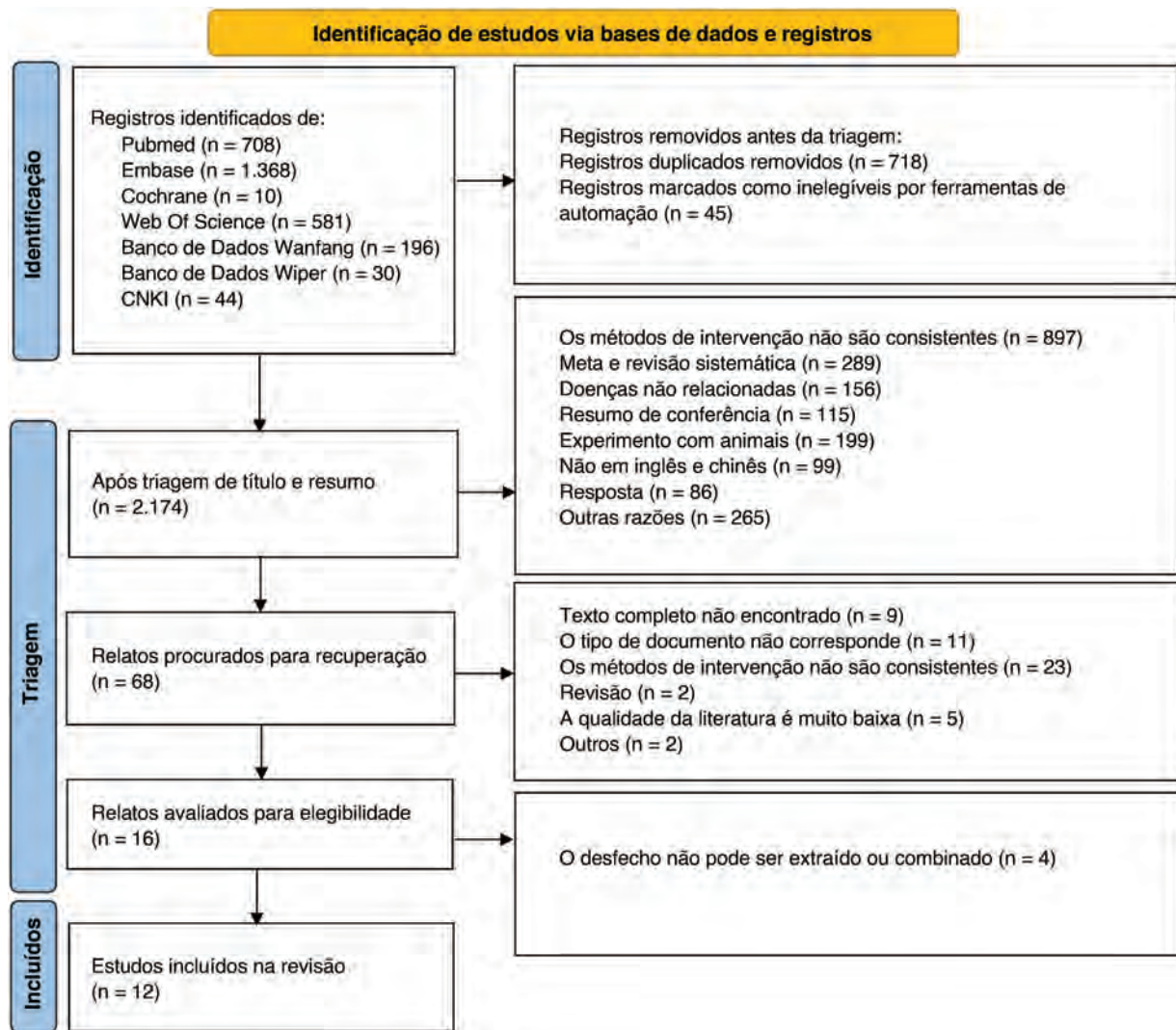


Figura 1 Fluxograma de recuperação de estudos para esta metanálise.

fusão residuais. Além disso, sete estudos examinaram a associação entre exposição ocupacional ao arsênio e câncer de pele, com cinco classificados como de qualidade moderada (seis estrelas). Esses estudos utilizaram escala semiquantitativa de três estágios (baixa, média e alta) para avaliar a exposição ocupacional ao arsênio com base em intensidade, frequência e probabilidade. Além disso, os resultados foram ajustados para os principais fatores de confusão, incluindo idade, sexo, tipo de pele, histórico de exposição à radiação solar, histórico familiar de câncer, histórico de tabagismo e nível de escolaridade. Os dois estudos restantes foram classificados como de qualidade relativamente baixa (cinco estrelas) por sua dependência exclusiva de dados coletados em questionários aplicados por equipe especialmente treinada.

A maioria dos estudos apresenta risco de viés baixo a moderado, principalmente em virtude de viés de confusão (idade, sexo, histórico de radiação solar, tipo de pele), viés de seleção (áreas de alta exposição), viés de intervenção (classificação incorreta da exposição). Embora ajustes sejam feitos, essa preocupação é particularmente evidente em

estudos observacionais. Dois outros estudos apresentaram sério risco de viés em virtude do viés na seleção do resultado relatado (ver tabela S1 no Apêndice Suplementar 3).

Resultados da metanálise

Análises preliminares

A figura 2 ilustra a associação entre a exposição ao arsênio e os vários tipos de câncer de pele, incluindo melanoma, CBC e CEC, por meio de um gráfico de floresta. A análise foi baseada em 12 estudos envolvendo 48.003 participantes, com OR geral = 1,51 e IC95% 1,26-1,8). Uma metanálise foi conduzida usando o modelo de efeito aleatório ($I^2 = 42,6\%$). Especificamente, a exposição ao arsênio foi associada ao melanoma (OR = 1,52; IC95% 1,06-2,17), CEC (OR = 1,64; IC95% 1,16-2,32) e CBC (OR = 1,36; IC95% 1,04-1,77). Esses resultados coletivamente implicam que a exposição ao arsênio aumenta o risco desses cânceres de pele. Para explorar potenciais fontes de variação, análises de sensibili-

Tabela 1 Características clínicas e demográficas dos estudos incluídos na metanálise

Primeiro autor	Ano	Tipo de pesquisa	País de autoria	Amostra (n)		Idade (anos)		Sexo (Masculino/ Feminino)		Definições de exposição ao arsênio	Segui-mento (anos)	Tipo de câncer de pele
				Câncer de pele	Câncer não cutâneo	Câncer de pele	Câncer não cutâneo	Câncer de pele	Câncer não cutâneo			
Bedaiwi ³³	2022	Estudo de caso-controle	EUA	Melanoma (87)	Câncer não cutâneo (12.615)	64,6	45,4	M: 51,7% / F: 44,7%	M: 50,0% / F: 50,0%	Concentração de arsênio na urina (> 50 ug/L)	NA	Melanoma
Langston ³⁴	2022	Estudo de caso-controle	EUA	Melanoma (1096)	Câncer não cutâneo (1.033)	20–39: 13% 40–49: 14% 50–59: 21% 60–69: 23% 70–79: 18% 80+ : 11%	20–39: 17% 40–49: 15% 50–59: 25% 60–69: 26% 70–79: 13% 80+ : 4%	M: 52% / F: 48%	M: 45% / F: 55%	Água potável com arsênio (> 10ug/L)	NA	Melanoma
Beane Freeman ³⁵	2004	Estudo de caso-controle	EUA	Melanoma (326)	Câncer não cutâneo (329)	40–49: 26% 50–59: 22,8% 60–69: 23,1% 70–79: 19,6% 80–89: 8,4%	40–49: 15,8% 50–59: 29,8% 60–69: 28,4% 70–79: 18,2% 80–89: 7,8%	M: 55,7% / F: 44,3%	M: 64,3% / F: 35,7%	Concentração de arsênio nas unhas dos pés (> 0,084 ug/g)	NA	Melanoma
Collatuzzo ³⁶	2023	Estudo de caso-controle	Itália	Melanoma (295)	Câncer não cutâneo (293)	< 35: 14,8% 35–49: 27,6% 50–64: 3,2% ≥ 65: 24,3%	< 35: 20% 35–49: 25,2% 50–64: 31,2% ≥ 65: 23,6%	M: 47% / F: 53%	M: 47,2% / F: 52,8%	Exposição ocupacional ao arsênio (Indefinido)	NA	Melanoma
Dennis ³⁷	2010	Estudo de coorte	EUA	Melanoma (150)	Câncer não cutâneo (24.554)	57	48	NA	NA	Exposição a pesticidas com arsênio	10,3 anos	Melanoma
Kennedy-1 ²²	2005	Estudo de caso-controle	Países Baixos	Melanoma (47)	Câncer não cutâneo (164)	NA	NA	NA	NA	Exposição ocupacional ao arsênio (indefinito)	NA	Melanoma
Kennedy-2 ²²	2005	Estudo de caso-controle	Países Baixos	Carcinoma basocelular (249)	Câncer não cutâneo (164)	NA	NA	NA	NA	Exposição ocupacional ao arsênio (indefinito)	NA	Carcinoma basocelular
Kennedy-3 ²²	2005	Estudo de caso-controle	Países Baixos	Carcinoma espinocelular (103)	Câncer não cutâneo (164)	NA	NA	NA	NA	Exposição ocupacional ao arsênio (indefinito)	NA	Carcinoma espinocelular
Surdu-1 ²³	2013	Estudo de caso-controle	EUA	Carcinoma basocelular (500)	Câncer não cutâneo (515)	67	61	M: 44,8% / F: 55,2%	M: 51,6% / F: 48,4%	Exposição ocupacional ao arsênio (fumaca de poeira)	NA	Carcinoma basocelular
Surdu-2 ²³	2013	Estudo de caso-controle	EUA	Carcinoma espinocelular (70)	Câncer não cutâneo (515)	71,5	61	M: 54,3% / F: 45,7%	M: 51,6% / F: 48,4%	Exposição ocupacional ao arsênio (fumaca de poeira)	NA	Carcinoma espinocelular
Mitropoulos ²⁴	2004	Estudo de caso-controle	EUA	Carcinoma espinocelular (404)	Câncer não cutâneo (395)	NA	NA	NA	NA	Exposição ocupacional ao arsênio (indefinito)	NA	Carcinoma espinocelular
Sánchez ²⁵	2013	Estudo de caso-controle	Colômbia	Carcinoma espinocelular (166)	Câncer não cutâneo (166)	70,8	71,8	M: 31% / F: 69%	M: 31% / F: 69%	Exposição ocupacional ao arsênio (carpintaria, comércio de madeira, pólvora, indústrias metalúrgicas)	NA	Carcinoma espinocelular
Suárez-1 ²⁶	2007	Estudo de caso-controle	França	Carcinoma basocelular (1.333)	Câncer não cutâneo (1.507)	60,5	58,2	M: 63% / F: 37%	M: 62% / F: 38%	Exposição ocupacional ao arsênio (trabalhos agrícolas)	NA	Carcinoma basocelular

Tabela 1 (Continuação)

Primeiro autor	Ano	Tipo de pesquisa	País de autoria	Amostra (n)		Idade (anos)		Sexo (Masculino/ Feminino)		Definições de exposição ao arsênio	Segui-mento (anos)	Tipo de câncer de pele
				Câncer de pele	Câncer não cutâneo	Câncer de pele	Câncer não cutâneo	Câncer de pele	Câncer não cutâneo			
Suárez-26	2007	Estudo de caso-controle	França	Carcinoma espinocelular (183)	Câncer não cutâneo (1.507)	60,5	58,2	M: 63% / F: 37%	M: 62% / F: 38%	Exposição ocupacional ao arsênio (trabalhos agrícolas)	NA	Carcinoma espinocelular
Karagas-127	2001	Estudo de caso-controle	EUA	Carcinoma basocelular (587)	Câncer não cutâneo (524)	<40: 7,2% 40-49: 17% 50-59: 21% 60-69: 34,9% ≥ 70: 19,9%	<40: 5,3% 40-49: 12,6% 50-59: 19,7% 60-69: 39,3% ≥ 70: 23,1%	M: 57,6% / F: 42,2%	M: 60,1% / F: 39,9%	Concentração de arsênio nas unhas dos pés (0,345-0,81 ug/g)	NA	Carcinoma basocelular
Karagas-227	2001	Estudo de caso-controle	EUA	Carcinoma espinocelular (284)	Câncer não cutâneo (524)	<40: 1,1% 40-49: 6% 50-59: 16,6% 60-69: 40,9% ≥ 70: 35,6%	<40: 5,3% 40-49: 12,6% 50-59: 19,7% 60-69: 39,3% ≥ 70: 23,1%	M: 64,1% / F: 35,9%	M: 60,1% / F: 39,9%	Concentração de arsênio nas unhas dos pés (0,345-0,81 ug/g)	NA	Carcinoma espinocelular
Gilbert-Diamond28	2013	Estudo de caso-controle	EUA	Carcinoma espinocelular (470)	Câncer não cutâneo (447)	<50: 4% 50-59: 19,4% 60-69: 45,3% ≥ 70: 31,3%	<50: 7,6% 50-59: 18,6% 60-69: 45,4% ≥ 70: 28,4%	M: 60,4% / F: 39,6%	M: 57,7% / F: 42,3%	Concentração de arsênio na urina > 5,31 ug/L)	NA	Carcinoma espinocelular

M, Masculino; F, Feminino; EUA, Estados Unidos da América; câncer não cutâneo; controles saudáveis.

dade adicionais foram conduzidas à luz da heterogeneidade observada.

Análises de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi conduzida nos estudos incluídos, conforme ilustrado na figura 3. Cada estudo individual foi metodicamente removido da metanálise para avaliar sua influência na estimativa geral de risco. Os resultados revelaram que os estudos restantes convergiram consistentemente em torno de um OR geral de 1,51. Não foram observadas alterações significantes nos desfechos impulsionados por estudos individuais ao longo desse processo. A heterogeneidade observada pode ser atribuída a variações nas definições de exposição ao arsênio entre os artigos incluídos, bem como a diferenças nos métodos de avaliação da exposição, como níveis na água, poeira, urina e exposições autorrelatadas. Alguns estudos se concentraram principalmente no arsênio na água potável, enquanto outros abordaram a exposição ocupacional, a contaminação química ou utilizaram indicadores indiretos de exposição. Apesar dessas discrepâncias, a heterogeneidade geral permaneceu moderada e o modelo de metanálise utilizado foi considerado robusto e confiável.

Análises de subgrupos

A análise abrangente de subgrupos foi conduzida nos estudos incluídos, considerando fatores como tamanho amostral, centros de estudo, regiões dos EUA, vias de exposição ao arsênio e métodos de mensuração. A análise revelou um total de 43.469 participantes das regiões dos EUA, 44.703 participantes envolvidos nos métodos de mensuração e 48.003 participantes considerados nas análises de tamanho amostral, centros de pesquisa e vias de exposição ao arsênio. Os resultados são apresentados na tabela 3. Nenhuma fonte significativa de heterogeneidade foi identificada nessas análises. A análise de subgrupos revelou ainda um aumento significativo no risco de câncer de pele (tanto melanoma quanto não melanoma) nos EUA em virtude de exposição ao arsênio, com OR combinada de 1,48 (IC95% 1,20-1,83). Seja por ingestão alimentar (OR = 1,33; IC95% 1,07-1,64) ou inalação (OR = 1,72; IC95% 1,23-2,27), houve uma tendência consistente de aumento do risco de câncer de pele associado à exposição ao arsênio. Na análise do método de mensuração do arsênio (OR do biomarcador = 1,33; IC95% 1,07-1,64, escala semidefinível de avaliação ocupacional OR = 1,80; IC95% 1,34-2,42), os resultados não apresentam viés.

Viés de publicação

A figura 4 ilustra um gráfico de funil que mostra a distribuição dos tamanhos de efeito de todos os estudos, avaliando o viés de publicação. O gráfico não apresentou assimetria notável, visto que todos os estudos estavam dentro do intervalo de confiança de 95% (p de Begg = 0,149). Os resultados sugerem que a análise não revelou nenhum viés claro e significativo na publicação.

Tabela 2 NOS Formulário de Avaliação de Qualidade. O sistema de avaliação avalia a seleção dos participantes, a comparabilidade dos grupos e a avaliação dos resultados usando uma escala de 9 estrelas. Uma pesquisa é considerada de baixa qualidade se for avaliada de 1 a 3 estrelas, de qualidade moderada se for avaliada de 4 a 6 estrelas e de alta qualidade se for avaliada de 7 a 9 estrelas

Estudo	Seleção				Comparabilidade	Desfechos			Total
	1	2	3	4		1	2	3	
Ahmed Bedaiwi	*	*	*		*	*	*	*	7
Marvin E. Langston	*	*	*		*	*	*	*	7
Laura E. Beane Freeman	*	*	*		*	*	*	*	7
Giulia Collatuzzo	*	*	*		*		*	*	6
Leslie K. Dennis	*	*	*		*		*		5
Cornelis Kennedy	*	*	*		*		*	*	6
Simona Surdu	*	*	*		*		*	*	6
Panagiotis Mitropoulos	*	*	*		*		*	*	6
Guillermo Sánchez	*	*	*		*		*		5
Berta Suárez	*	*	*		*		*	*	6
Margaret R. Karagas	*	*	*		*	*	*	*	7
Diane Gilbert-Diamond	*	*	*		*	*	*	*	7

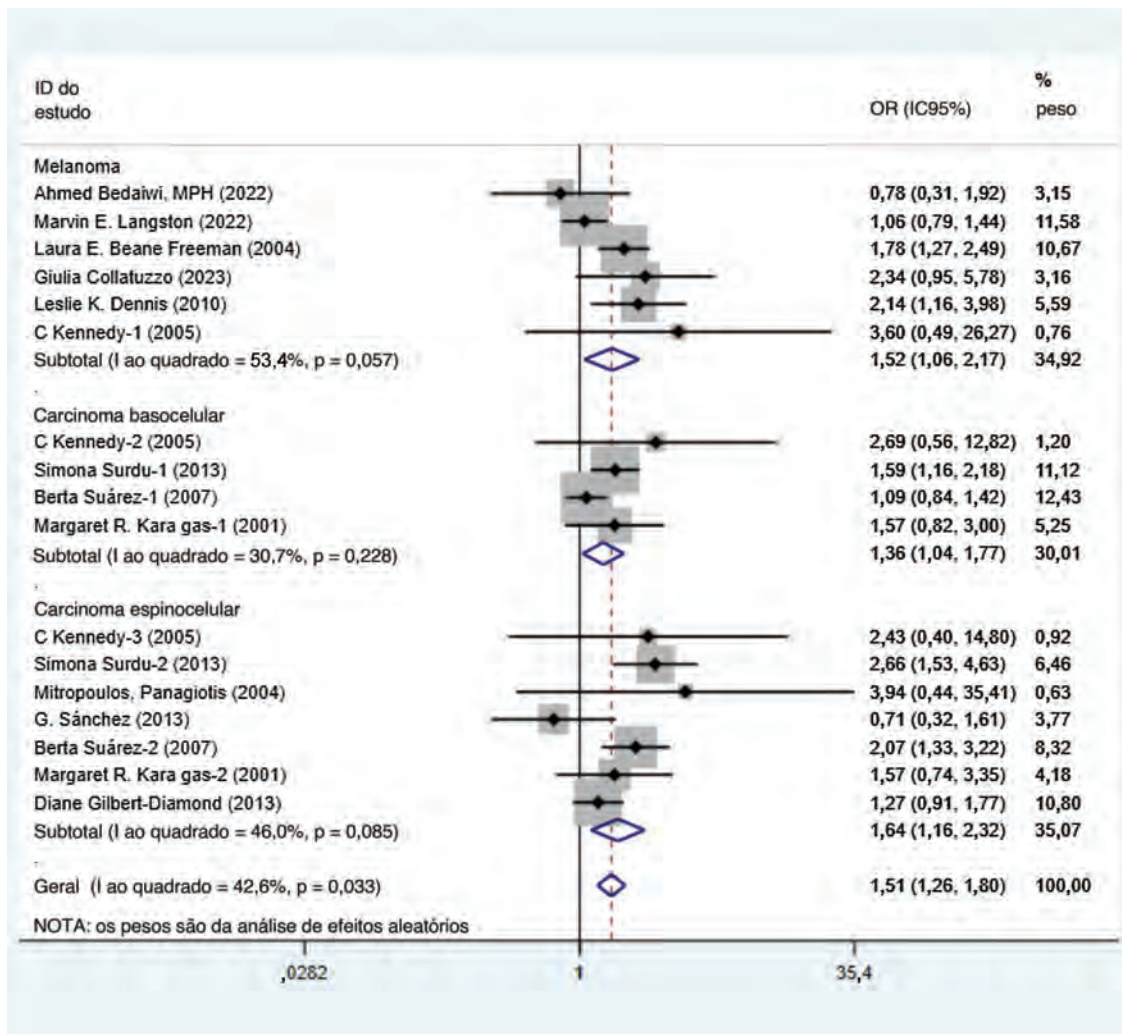


Figura 2 Metanálise resumindo os dados de vários estudos que investigam a associação entre a exposição ao arsênio e a incidência de câncer de pele. Os pesos são provenientes do modelo de efeitos aleatórios. OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

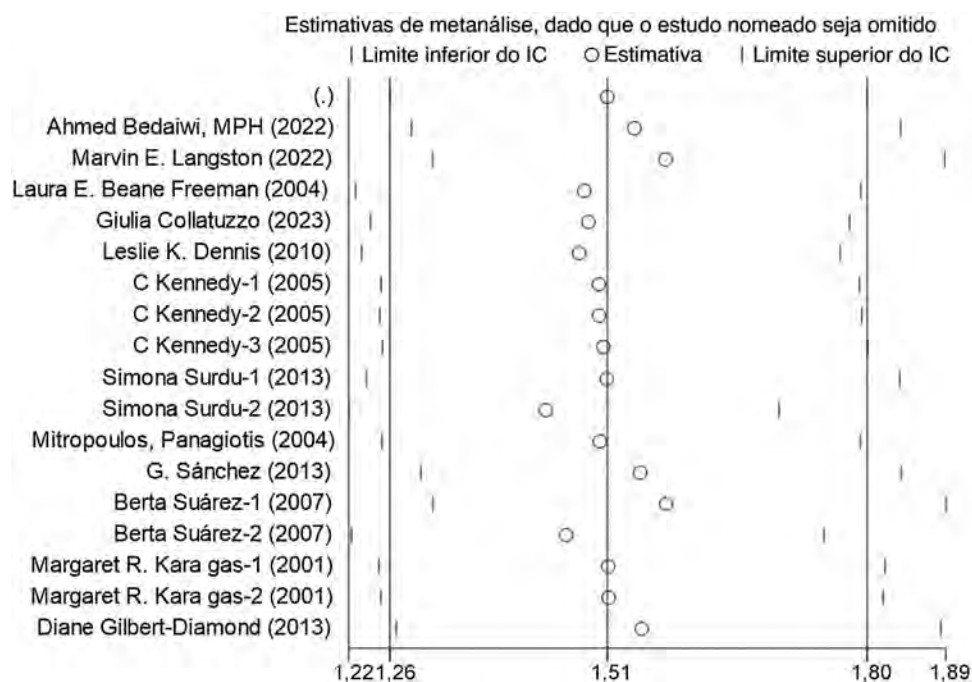


Figura 3 Gráfico das análises de sensibilidade de estudo único para todos os estudos. As fontes de heterogeneidade foram analisadas usando um modelo de efeitos aleatórios. IC, intervalos de confiança.

Tabela 3 Tabela de análise de subgrupos: tamanho da amostra, centro de estudo, região dos EUA, métodos de mensuração e análises de subgrupos das vias de exposição ao arsênio; os pesos são de modelos de efeitos aleatórios

Subgrupo	Estudo	OR (IC95%)	p-valor	I ²
EUA				
Melanoma	3	1,35 (1,10-1,65)	0,004	65,1
Carcinoma basocelular	2	1,58 (1,19-2,11)	0,002	0
Carcinoma espinocelular	4	1,54 (1,18-2,01)	p = 0,001	47,8
Tamanho da amostra				
< 100	3	1,64 (1,15-2,23)	0,006	64,6
> 100	9	1,46 (1,23-1,72)	p < 0,001	35,8
Via de exposição				
Consumo	5	1,33 (1,07-1,64)	0,233	26,9
Inalação	7	1,72 (1,30-2,27)	0,034	48,7
Centro de pesquisa				
Centro único	8	1,41 (1,09-1,82)	0,009	26,3
Multicêntrico	4	1,61 (1,24-2,11)	p < 0,001	42,6
Método de mensuração				
Biomarcador	5	1,33 (1,07-1,64)	0,233	26,9
Escala semidefinível de avaliação ocupacional	5	1,80 (1,34-2,42)	0,061	46,3

OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

Discussão

Esta metanálise inovadora é o estudo inicial a investigar a associação entre a exposição ao arsênio e a probabilidade de desenvolver câncer de pele, abrangendo as variedades melanoma e não melanoma. Primeiramente, a pesquisa examinou 12 artigos, compreendendo estudos prospectivos e de caso-controle envolvendo 48.003 participantes, oferecendo algumas evidências de associação entre a exposição ao arsênio e maior probabilidade de desenvolver câncer de pele. Em segundo lugar, a quantificação da exposição

ao arsênio na literatura revisada apresenta vantagens distintas, como a identificação precisa de biomarcadores, incluindo concentrações de arsênio na água, urina e unhas dos pés. Além disso, o uso de escalas semiquantitativas de três níveis (baixo, médio, alto) para quantificação aumenta o potencial de pesquisa dos dados. Em terceiro lugar, estudos anteriores que não atenderam aos presentes critérios também apoiaram esses achados. Por exemplo, um estudo mostrou associação significativa entre iAs e CBC, mesmo em concentrações médias de iAs na água < 40 µg/L.⁴⁵ Uma investigação separada conduzida nos EUA

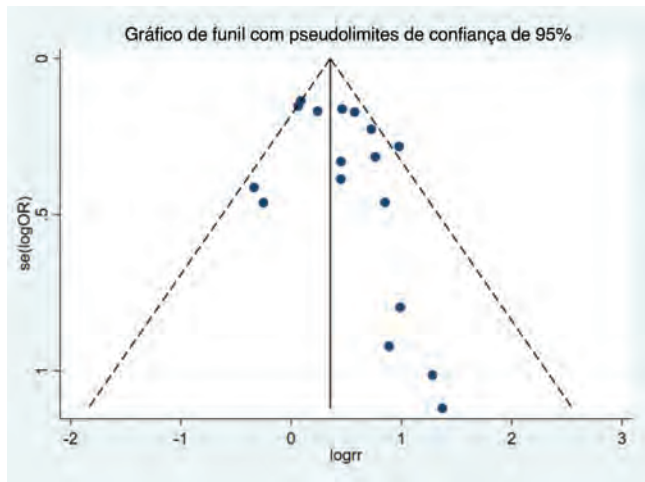


Figura 4 Gráfico de funil da associação entre exposição ao arsênio e risco de câncer de pele.

revelou probabilidade 1,5 vez maior de desenvolver CEC em decorrência à exposição ao arsênio no arroz, em contraste com indivíduos que não consumiram arroz.⁴⁶ Além disso, pesquisa realizada em Bangladesh por meio de estudo de coorte estabeleceu associação direta entre os níveis de arsênio na água e a ocorrência de melanoma, CBC e CEC.⁴⁷ Em uma metanálise, Shuai et al.⁴⁸ descobriram que a exposição ao arsênio estava associada ao risco aumentado de melanoma, com OR combinada de 1,47 (IC95% 1,01-2,13). Os resultados de estudos anteriores, juntamente com a presente metanálise, indicam consistentemente a possibilidade de associação positiva entre a exposição ao arsênio e o risco elevado de melanoma, CBC e CEC. Além disso, a avaliação usando gráficos de funil e teste de Begg não mostrou nenhuma evidência significativa de pequenos efeitos do estudo. As análises de subgrupo e sensibilidade indicaram consistentemente fortes correlações.

O presente estudo tem várias limitações. Nesta metanálise, foi observado grau notável de heterogeneidade, que permaneceu evidente mesmo após análises de subgrupos e de sensibilidade. Embora tal variabilidade não seja incomum em estudos semelhantes, ela provavelmente se deve a diferenças subjacentes na literatura, incluindo características populacionais, ajustes para variáveis de confusão, metodologias para determinar desfechos e abordagens para avaliar a exposição. Em virtude da quantidade limitada de artigos de pesquisa disponíveis, não foi possível realizar análises estratificadas de acordo com os níveis de exposição ao arsênio na urina, ao arsênio na água ou à exposição no local de trabalho. Além disso, estimativas combinadas das concentrações de arsênio em diferentes meios de exposição podem resultar em classificação errônea da exposição. Avaliações autorrelatadas por meio de questionários são suscetíveis a viés de memória, enquanto dados de amostras biológicas, água ou análises do ar podem estar sujeitos a imprecisões, afetando potencialmente a confiabilidade da associação entre a exposição ao arsênio e o risco de desenvolver câncer de pele. Em última análise, medidas de proteção individual, tipo de pele, mobilidade populacional e fatores socioeconômicos também representam variáveis de confusão potencialmente significantes. A

precisão da metanálise depende da qualidade da pesquisa subjacente. Em estudos de caso-controle, questões-chave como viés de memória, critérios de mensuração variáveis e fatores de confusão residuais contribuem para o risco de viés. Embora as avaliações da qualidade da literatura e as avaliações de risco de viés indiquem que a maioria dos estudos fez ajustes para potenciais fatores indutores de viés, os resultados das metanálises ainda podem ser influenciados. Em virtude da falta de estudos de alta qualidade que possam controlar efetivamente esses fatores de viés, e porque os resultados de estudos com amostras pequenas ou falta de significância estatística muitas vezes não são fáceis de publicar, os resultados das metanálises ainda podem ser afetados e tendem a relatar resultados positivos. Portanto, devemos ser cautelosos na interpretação desses resultados.

Os mecanismos moleculares precisos envolvidos na carcinogênese por arsênio ainda estão sendo ativamente pesquisados. É amplamente reconhecido que o arsênio exerce sua toxicidade por diversas vias, como indução de estresse oxidativo,⁴⁹ disfunção imunológica,⁵⁰ genotoxicidade,⁵¹ comprometimento do reparo do DNA^{10,52} e interrupção da transdução de sinal.⁵³ Acredita-se que esses procedimentos desempenhem papel crucial na formação do câncer de pele após exposição ao arsênio.

O arsênio desencadeia o estresse oxidativo por meio da regulação positiva da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPHO), que resulta na produção de espécies reativas de oxigênio (ERO). Essas ERO perturbam o equilíbrio do óxido nítrico e da glutatona, antioxidantes essenciais, e afetam outras proteínas responsáveis pela homeostase redox.^{49,54} A formação de ERO desencadeia a ativação de fatores de transcrição como AP-1 e NF- κ B, resultando na produção excessiva de fatores pró-inflamatórios, que podem aumentar a proliferação celular e potencialmente iniciar a carcinogênese.⁵⁵

A exposição ao arsênio ativa a via de sinalização da resposta proteica desdobrada, que prejudica a imunidade inata e adaptativa, reduzindo a função e o número de células imunes, criando um microambiente propício ao desenvolvimento de tumores.⁵¹ Dentro das células, o metabolismo do arsênio envolve enzimas-chave como o S-adenosilmetionina (SAM). A depleção de SAM em virtude das ERO induzidas por arsênio leva à metilação do iAs em formas metiladas. Esses compostos de arsênio metilado esgotam ainda mais o SAM e podem metilar o DNA de maneira desregulada, alterando a expressão gênica intracelular e potencialmente promovendo a carcinogênese.^{51,56} Além disso, o arsênio interrompe os mecanismos de reparo do DNA celular, como excisão de base, reparo de incompatibilidade e excisão de nucleotídeos, principalmente por interferir com o ATP e interagir com complexos como a poli-ADP ribose polimerase, O6-metil-guanina-DNA metiltransferase e DNA polimerase β .^{10,52} O comprometimento dessas vias de reparo pode comprometer a estabilidade genômica e interromper a expressão gênica normal relacionada ao câncer. Pesquisas recentes indicam que o arsênio ativa a via Hippo, crucial para a sobrevivência e o crescimento das células. O arsênio modula a atividade da via Hippo por meio da regulação positiva de proteínas-chave como a cinase supressora de grandes tumores Hippo/1/2 (LATS1/2), o homólogo Salvador-1 (Sav1) e a Cinase 1/2 semelhante a ste20 (Mst1), que são conhecidas

por desempenhar papéis em vários tipos de câncer, incluindo o de pele.^{53,57}

Conclusões

Este estudo demonstra a associação entre a exposição ao arsênio e o risco de câncer de pele (tanto melanoma quanto não melanoma), independentemente da via de exposição – seja por inalação, ingestão ou contato dérmico. Esse achado pode ter implicações significantes para iniciativas de educação de pacientes, aumentando a conscientização pública sobre a prevenção do câncer de pele e, consequentemente, reduzindo seus impactos à saúde e à economia. Além disso, pode servir como referência valiosa para profissionais envolvidos na mitigação da exposição ocupacional. Entretanto, as limitações do estudo destacam a necessidade de pesquisas futuras. Há clara necessidade de estudos prospectivos mais rigorosos que possam controlar melhor as potenciais variáveis de confusão para compreender o impacto preciso do arsênio no risco de câncer de pele. Além disso, avaliar a resposta a diferentes doses fornecerá base científica mais robusta para a criação de regulamentações sobre os níveis de arsênio em diversas fontes, incluindo água potável, solo, ar e alimentos. Com base nos estudos mais recentes, a recomendação dos autores é iniciar medidas proativas visando não apenas validar o arsênio como elemento contribuinte para o câncer de pele, mas também elaborar táticas preventivas bem-sucedidas para áreas afetadas pela exposição crônica ao arsênio.

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Lijiao He: Conceitualização; metodologia; *software*; investigação; análise formal; redação - rascunho original.

Meiying Wei: Curadoria de dados; *software*; validação.

Qikui Yang: Visualização.

Yun Huang: *Software*; validação.

Zuyuan Wei: Conceitualização; supervisão; redação - revisão e edição.

Conflito de interesses

Nenhum.

Anexo. Material suplementar

Pode-se consultar material suplementar a este artigo em sua versão eletrônica disponível em doi:10.1016/j.abdp.2025.501161.

Referências

1. Boukamp P. Non-melanoma skin cancer: what drives tumor development and progression? *Carcinogenesis*. 2005;26:1657–67.
2. Franceschi S, Levi F, Randimbison L, La Vecchia C. Site distribution of different types of skin cancer: new aetiological clues. *Int J Cancer*. 1996;67:24–8.
3. Samarasinghe V, Madan V. Nonmelanoma skin cancer. *J Cutan Aesthet Surg*. 2012;5:3–10.
4. Samarasinghe V, Madan V, Lear JT. Management of high-risk squamous cell carcinoma of the skin. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11:763–9.
5. Macbeth AE, Grindlay DJ, Williams HC. What's new in skin cancer? An analysis of guidelines and systematic reviews published in 2008-2009. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36:453–8.
6. Zhang XY, Zhang PY. Genetics and epigenetics of melanoma. *Oncol Lett*. 2016;12:3041–4.
7. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol*. 2014;170:11–9.
8. Ho D, Lowenstein EJ. Fowler's solution and the evolution of the use of arsenic in modern medicine. *Skinmed*. 2016;14:287–9.
9. Piontek M, Hengels KJ, Borchard F, Strohmeyer G. [Noncirrhotic liver fibrosis after chronic arsenic poisoning]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1989;114:1653–7.
10. Yu HS, Liao WT, Chai CY. Arsenic carcinogenesis in the skin. *J Biomed Sci*. 2006;13:657–66.
11. Issanov A, Adewusi B, Saint-Jacques N, Dummer TJB. Arsenic in drinking water and lung cancer: A systematic review of 35 years of evidence. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2024;483:116808.
12. Sassano M, Seyyedsalehi MS, Siea AC, Boffetta P. Occupational arsenic exposure and genitourinary cancer: systematic review and meta-analysis. *Occup Med (Lond)*. 2023;73:275–84.
13. Sassano M, Seyyedsalehi MS, Siea AC, Boffetta P. Occupational arsenic exposure and digestive and head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res*. 2024;260:119643.
14. Krewski D, Rice JM, Bird M, Milton B, Collins B, Lajoie P, et al. Concordance between sites of tumor development in humans and in experimental animals for 111 agents that are carcinogenic to humans. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2019;22:203–36.
15. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, metals, fibres, and dusts. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012; 100:11-465.
16. European Food Safety A. Dietary exposure to inorganic arsenic in the European population. *EFSA Journal*. 2014;12:3597.
17. Argos M, Kalra T, Pierce BL, Chen Y, Parvez F, Islam T, et al. A prospective study of arsenic exposure from drinking water and incidence of skin lesions in Bangladesh. *Am J Epidemiol*. 2011;174:185–94.
18. Caldwell BK, Smith WT, Lokuge K, Ranmuthugala G, Dear K, Milton AH, et al. Access to drinking-water and arsenicosis in Bangladesh. *J Health Popul Nutr*. 2006;24:336–45.
19. McCarty KM, Hanh HT, Kim KW. Arsenic geochemistry and human health in South East Asia. *Rev Environ Health*. 2011;26:71–8.
20. Molin M, Ulven SM, Meltzer HM, Alexander J. Arsenic in the human food chain, biotransformation and toxicology – Review focusing on seafood arsenic. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;31:249–59.

21. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of Human Carcinogens – Part C: Metals, Arsenic, Dusts, and Fibres. *Lancet Oncol.* 2009;10:453–4.
22. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Chemical exposures other than arsenic are probably not important risk factors for squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma and malignant melanoma of the skin. *Br J Dermatol.* 2005;152:194–7.
23. Surdu S, Fitzgerald EF, Bloom MS, Boscoe FP, Carpenter DO, Haase RF, et al. Occupational exposure to arsenic and risk of nonmelanoma skin cancer in a multinational European study. *Int J Cancer.* 2013;133:2182–91.
24. Mitropoulos P, Norman R. Occupational nonsolar risk factors of squamous cell carcinoma of the skin: a population-based case-control study. *Dermatol Online J.* 2005;11:5.
25. Sánchez G, Nova J. Risk factors for squamous cell carcinoma, a study by the National Dermatology Centre of Colombia. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:672–8.
26. Suárez B, López-Abente G, Martínez C, Navarro C, Tormo MJ, Rosso S, et al. Occupation and skin cancer: the results of the HELIOS-I multicenter case-control study. *BMC public health.* 2007;7:180.
27. Karagas MR, Stukel TA, Morris JS, Tosteson TD, Weiss JE, Spencer SK, et al. Skin cancer risk in relation to toenail arsenic concentrations in a US population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 2001;153:559–65.
28. Gilbert-Diamond D, Li Z, Perry AE, Spencer SK, Gandolfi AJ, Karagas MR. A population-based case-control study of urinary arsenic species and squamous cell carcinoma in New Hampshire, USA. *Environ Health Perspect.* 2013;121:1154–60.
29. Smith AH, Goycolea M, Haque R, Biggs ML. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol.* 1998;147:660–9.
30. Cebrián ME, Albores A, Aguilar M, Blakely E. Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. *Hum Toxicol.* 1983;2:121–33.
31. Tseng WP, Chu HM, How SW, Fong JM, Lin CS, Yeh S. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J Natl Cancer Inst.* 1968;40:453–63.
32. Hsueh YM, Chiou HY, Huang YL, Wu WL, Huang CC, Yang MH, et al. Serum beta-carotene level, arsenic methylation capability, and incidence of skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;6:589–96.
33. Bedaiwi A, Wysong A, Rogan EG, Clarey D, Arcari CM. Arsenic Exposure and Melanoma Among US Adults Aged 20 or Older. 2003-2016. *Public Health Rep.* 2022;137:548–56.
34. Langston ME, Brown HE, Lynch CF, Roe DJ, Dennis LK. Ambient UVR. and Environmental Arsenic Exposure in Relation to Cutaneous Melanoma in Iowa. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:3574.
35. Beane Freeman LE, Dennis LK, Lynch CF, Thorne PS, Just CL. Toenail arsenic content and cutaneous melanoma in Iowa. *Am J Epidemiol.* 2004;160:679–87.
36. Collatuzzo G, Boffetta P, Dika E, Visci G, Zunarelli C, Mastroeni S, et al. Occupational exposure to arsenic, mercury and UV radiation and risk of melanoma: a case-control study from Italy. *Int Arch Occup Environ Health.* 2023;96:443–9.
37. Dennis LK, Lynch CF, Sandler DP, Alavanja MC. Pesticide use and cutaneous melanoma in pesticide applicators in the agricultural health study. *Environ Health Perspect.* 2010;118:812–7.
38. Yager JW, Erdei E, Myers O, Siegel M, Berwick M. Arsenic and ultraviolet radiation exposure: melanoma in a New Mexico non-Hispanic white population. *Environ Geochem Health.* 2016;38:897–910.
39. 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. *Syst Rev.* 2021;10:89.
40. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25:603–5.
41. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919.
42. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods.* 2010;1:97–111.
43. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002;21:1539–58.
44. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics.* 1994;50:1088–101.
45. Leonardi G, Vahter M, Clemens F, Goessler W, Gurzau E, Hemminki K, et al. Inorganic arsenic and basal cell carcinoma in areas of Hungary, Romania, and Slovakia: a case-control study. *Environ Health Perspect.* 2012;120:721–6.
46. Gossai A, Zens MS, Punshon T, Jackson BP, Perry AE, Karagas MR. Rice Consumption and Squamous Cell Carcinoma of the Skin in a United States Population. *Environ Health Perspect.* 2017;125:097005.
47. Choudhury MIM, Shabnam N, Ahsan T, Ahsan SMA, Kabir MS, Khan RM, et al. Cutaneous Malignancy due to Arsenicosis in Bangladesh: 12-Year Study in Tertiary Level Hospital. *Biomed Res Int.* 2018;2018:4678362.
48. Shuai W, Huang Q, Xu L, Mu Y. Association between arsenic exposure and melanoma: a meta-analysis. *Int J Dermatol.* 2024;63:1155–63.
49. Kumagai Y, Sumi D, Arsenic. signal transduction, transcription factor, and biotransformation involved in cellular response and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007;47:243–62.
50. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140:883–99.
51. Mahata J, Basu A, Ghoshal S, Sarkar JN, Roy AK, Poddar G, et al. Chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in individuals exposed to arsenic through drinking water in West Bengal, India. *Mutat Res.* 2003;534:133–43.
52. Vahidnia A, van der Voet GB, de Wolff FA. Arsenic neurotoxicity: a review. *Hum Exp Toxicol.* 2007;26:823–32.
53. Zhao B, Ye X, Yu J, Li L, Li W, Li S, et al. TEAD mediates YAP-dependent gene induction and growth control. *Genes Dev.* 2008;22:1962–71.
54. Kumagai Y. [Fusion of field and laboratory studies on the investigation of arsenic]. *Yakugaku Zasshi.* 2009;129:1177–85.
55. Kitchin KT, Ahmad S. Oxidative stress as a possible mode of action for arsenic carcinogenesis. *Toxicol Lett.* 2003;137:3–13.
56. Niedzwiecki MM, Hall MN, Liu X, Oka J, Harper KN, Slavkovich V, et al. A dose-response study of arsenic exposure and global methylation of peripheral blood mononuclear cell DNA in Bangladeshi adults. *Environ Health Perspect.* 2013;121:1306–12.
57. Halder G, Johnson RL. Hippo signaling: growth control and beyond. *Development.* 2011;138:9–22.



ARTIGO ORIGINAL

Inteligência artificial para diagnóstico de doenças dermatológicas eritemato-descamativas: contribuições tecnológicas para a atenção primária^{☆,☆☆}



Raiza Brito Cipriano ^{a,*}, Wilson Falco Neto ^b, Fabiano N. Barcellos Filho ^c
e Alexandre Dias Porto Chiavegatto Filho ^c

^a Departamento de Medicina, Escola Superior de Ciências, Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, ES, Brasil

^b Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Catanduva, Catanduva, SP, Brasil

^c Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 17 de julho de 2024; aceito em 30 de outubro de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Aprendizado de máquina;
Dermatologia;
Diagnóstico diferencial;
Inteligência artificial;
Sistemas inteligentes

Resumo

Fundamentos: A realização de diagnósticos assertivos na Dermatologia pode ser desafiadora para médicos generalistas. Nesse contexto, o apoio de ferramentas de Inteligência artificial pode ser benéfico no cenário da atenção primária brasileira.

Objetivos: Desenvolver algoritmo interpretável de *machine learning* capaz de auxiliar no diagnóstico de doenças dermatológicas eritemato-descamativas por meio de dados clínicos, sem apoio histopatológico.

Métodos: O algoritmo *random-forest* foi treinado com o banco de dados público *Dermatology*, de 366 pacientes diagnosticados com dermatite crônica, líquen plano, pitíriase rósea, pitíriase rubra pilar, psoríase ou dermatite seborreica. O modelo foi avaliado por métricas de desempenho e técnicas de interpretabilidade.

Resultados: O modelo apresentou boa performance preditiva, com ROC-AUC variando entre 0,89 e 1,00, e acurácia geral 0,86. Os melhores resultados foram para o diagnóstico de pitíriase rubra pilar (*f1-score*: 1,00) e os piores para dermatite crônica e seborreica (*f1-score*: 0,77 e 0,76, respectivamente). As características clínicas que mais influenciaram na decisão do modelo foram, em ordem decrescente: acometimento de joelhos e cotovelos, acometimento de couro cabeludo, fenômeno de Koebner, pápulas poligonais, acometimento de mucosa oral.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501169>

[☆] Como citar este artigo: Cipriano RB, Falco Neto W, Barcellos Filho FN, Chiavegatto Filho ADP. Artificial intelligence for the diagnosis of erythematous-squamous dermatological diseases: technological contributions to primary care. An Bras Dermatol. 2025;100:501169.

^{☆☆} Trabalho realizado na Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; Faculdade de Medicina de Catanduva; Faculdade de Medicina, Escola Superior de Ciências, Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

* Autor para correspondência.

E-mail: ciprianoacademic@gmail.com (R.B. Cipriano).

Limitações do estudo: O modelo não foi validado com dados brasileiros.

Conclusão: A tecnologia desenvolvida obteve boa performance preditiva e coerência clínica. Há necessidade de adaptação para implementação, utilizando dados nacionais. Os resultados apontam para o potencial de modelos similares serem aprimorados e adaptados à prática clínica para benefício do Sistema Único de Saúde.

© 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

Os diferentes diagnósticos possíveis da Dermatologia muitas vezes são complexos e demandam dos médicos uma longa curva de aprendizado para a realização de diagnósticos assertivos. Um estudo comparando o desempenho de médicos generalistas e dermatologistas em casos clínicos gerais de Dermatologia demonstrou concordância de apenas 45% dos diagnósticos em casos sem apoio de dados histopatológicos.¹ Outro estudo, uma revisão sistemática com metanálise sobre a eficácia médica no diagnóstico de melanoma, demonstrou sensibilidade de 81% para dermatologistas, enquanto generalistas da atenção primária apresentaram sensibilidade de apenas 42%.² Em lógica semelhante, doenças dermatológicas eritemato-descamativas, como dermatites, psoríases e líquen plano, podem ser difíceis de serem diferenciadas e diagnosticadas por terem características muito semelhantes, especialmente para médicos não especialistas.

Modelos de *machine learning* podem ser ferramenta útil no auxílio diagnóstico para médicos, principalmente generalistas na atenção primária do Sistema Único de Saúde (SUS), onde haveria maior concentração de erros de diagnóstico dermatológico em virtude de seu caráter generalista, com consultas rápidas e, por diversas vezes, sem o apoio de exames complementares. Já foram desenvolvidos alguns modelos ao redor do mundo para diagnóstico de doenças dermatológicas eritemato-descamativas que apresentaram excelente desempenho, utilizando dados clínicos e histopatológicos para a predição dos diagnósticos.³ No entanto, em cenários em que o diagnóstico histopatológico não é possível ou é demorado, ferramentas que melhoram a acurácia diagnóstica sem o apoio de exames complementares podem otimizar a prática clínica, possibilitando tratamentos mais assertivos.

Este estudo teve como objetivo desenvolver um algoritmo interpretável de *machine learning* capaz de diferenciar e diagnosticar seis doenças dermatológicas eritemato-descamativas, baseando-se em dados clínicos, sem o apoio histopatológico.

Metodologia

Banco de dados e pré-processamento

Foi utilizado o banco de dados de doenças dermatológicas eritemato-descamativas "*Dermatology*", que contém dados individuados sem identificação dos pacientes. Os dados foram disponibilizados originalmente por meio de

parceria entre o Departamento de Dermatologia da Escola de Medicina da Gazi University e o Departamento de Engenharia de Computação e Ciência da Computação da Bilkent University, disponibilizados livremente no Repositório de Dados Machine Learning UC Irvine.⁴ Desse modo, o presente estudo dispensa aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa.

O banco apresenta dados clínicos e histopatológicos de 366 pacientes diagnosticados com uma das seis doenças em estudo: dermatite crônica (n=52), líquen plano (n=72), pitíriase rósea (n=49), pitíriase rubra pilar (n=20), psoríase (n=112) e dermatite seborreica (n=61). As variáveis com atributos clínicos são: eritema, descamação, bordas definidas, prurido, fenômeno de Koebner, pápulas poligonais, pápulas foliculares, acometimento da mucosa oral, acometimento de joelhos e cotovelos, histórico familiar e idade. As variáveis histopatológicas são: incontinência pigmentar, infiltrado eosinofílico, infiltrado de neutrófilos, fibrose da derme papilar, exocitose, acantose, hiperqueratose, paraceratose, alargamento das cristas epidérmicas, alongamento das cristas epidérmicas, adelgaçamento da epiderme suprapapilar, pústula esponjosa, microabscesso de Munro, hipergranulose focal, desaparecimento da camada granular, vacuolização e dano da camada basal, espongiose, cristas epidérmicas em "dentes de serra", plugue córneo folicular, paraceratose perifolicular, infiltrado inflamatório mononuclear e infiltrado em faixa.

Uma vez que a análise histopatológica, somada à história clínica, pode ser considerada "padrão ouro" no diagnóstico de condições dermatológicas eritemato-descamativas, escolheu-se treinar o modelo sem o apoio dessas variáveis para a predição. A escolha foi feita objetivando-se desenvolver um modelo que pudesse auxiliar a prática clínica, por vezes sem acesso à histopatologia.

O pré-processamento de dados se resumiu à eliminação das colunas de dados histopatológicos e de pacientes com dados clínicos incompletos. O conjunto final ficou composto por 359 pacientes, 98% dos originais 366 pacientes avaliados.

Modelo e métricas de desempenho

Foi desenvolvido um modelo de *machine learning* para classificação multiclasse utilizando o algoritmo *Random Forest* e empregada a estratégia "*One-vs.-Rest*", em Python pela plataforma Google ColabTM. Foi utilizado o Método Holdout, em que o modelo foi treinado dividindo-se os dados entre os subconjuntos treino e teste, em que 70% desses foram usados para o aprendizado do algoritmo e 30% para teste e avaliação da performance preditiva do modelo em dados novos.

Tabela 1 Medidas individuais e gerais de performance do modelo diagnóstico

Doença	ROC-AUC	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	F1-score	Acurácia geral do modelo
Dermatite crônica	0,89	0,67	0,99	0,91	0,94	0,77	0,86
Líquen plano	1,00	0,90	1,00	1,00	0,98	0,95	
Pitíriase rósea	0,96	0,93	0,94	0,68	0,99	0,79	
Pitíriase rubra pilar	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	
Psoríase	0,98	0,91	0,96	0,91	0,96	0,91	
Dermatite seborreica	0,94	0,78	0,94	0,78	0,96	0,76	

ROC-AUC, *Receiver Operating Characteristic – Area Under Curve*; VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo.

No modelo de *Random Forest* utilizado, foram geradas 100 árvores, com profundidade média de 13,21, variando entre profundidade máxima de 17 e mínima de 11. Para cada nó, foi selecionado um número máximo de características com base na raiz quadrada do número total de características disponíveis ("sqrt"). O critério de impureza utilizado foi o índice de Gini; o número mínimo de amostras por folha foi definido como 1, enquanto o número mínimo de amostras necessário para dividir um nó foi 2.

Para a avaliação de desempenho preditivo, foi gerada uma matriz de confusão e calculada a área abaixo da *Receiver Operating Characteristic Curve* (ROC-AUC), sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), F1-score e acurácia do modelo.

Interpretabilidade

A técnica de interpretação do modelo escolhida foi o método SHAP (*SHapley Additive exPlanations*), que é baseada na técnica dos Valores *Shapley*.⁵ Nesse caso, o objetivo é explicar as previsões do modelo de *machine learning* baseando-se na contribuição de cada variável para a predição do resultado final.⁶ Neste estudo, as variáveis são as características clínicas de cada paciente e o resultado final, ou predição, é o diagnóstico de uma das doenças eritemato-descamativas do estudo.

Assim, cada característica clínica recebe um valor SHAP, indicando o impacto dessa variável na predição do diagnóstico. Se o valor SHAP de uma variável for nulo, significa que a presença ou ausência da característica clínica em questão não influencia na decisão do diagnóstico pelo modelo. Já se o valor SHAP for positivo, a presença da característica tem influência a favor do diagnóstico. Por outro lado, se o valor SHAP for negativo, interpreta-se que a presença da característica tem influência contrária ao diagnóstico. Por fim, valores SHAP (em módulo) altos indicam que a influência da variável na predição é alta, enquanto valores SHAP (em módulo) baixos indicam que a variável influencia pouco na predição da doença.⁶

Resultados

Performance do algoritmo

O modelo desenvolvido apresentou bom desempenho preditivo, mesmo sem o apoio das variáveis histopatológicas (acurácia geral do modelo: 86%), como demonstrado na

tabela 1. Os diagnósticos mais assertivos se deram nas previsões das doenças pitíriase rubra pilar e pitíriase rósea (sensibilidade: 100% e 93%, respectivamente), enquanto dermatite crônica e dermatite seborreica obtiveram as menores métricas (sensibilidade: 67% e 78%, respectivamente). Ainda assim, o modelo obteve sucesso em prever resultados negativos dessas doenças, alcançando valores altos de especificidade e VPN (dermatite crônica: 99% e 94%; dermatite seborreica: 94% e 96%). A figura 1 apresenta as curvas ROC resultantes da análise preditiva nos dados de teste.

Os resultados de performance algorítmica ficam claros ao analisá-los junto à matriz de confusão dos resultados preditos *versus* reais, demonstrada na figura 2.

Interpretabilidade do modelo: a importância das variáveis clínicas

Para análise geral, as características foram classificadas por ordem decrescente de influência nas decisões do modelo, usando para isso os valores absolutos médios de impacto (SHAP médio).

As características clínicas que mais influenciaram na diferenciação entre as doenças cutâneas analisadas – ou seja, com maiores SHAP médios – foram: acometimento de joelhos e cotovelos, acometimento de couro cabeludo, fenômeno de Koebner, pápulas poligonais, acometimento de mucosa oral e bordas definidas, como observado na figura 3. Já as características “histórico familiar”, “eritema” e “idade” pouco influenciaram no diagnóstico geral.

Também é possível observar quanto cada característica contribui, de maneira absoluta, para cada diagnóstico – por exemplo: as variáveis “acometimento de joelhos e cotovelos” e “acometimento de couro cabeludo” influenciam muito significativamente no diagnóstico de psoríase (barras em azul), enquanto as variáveis “pápulas poligonais” e “acometimento de mucosa oral” tiveram maior influência no diagnóstico de líquen plano (barras em verde). Assim, as doenças associadas às melhores performances preditivas do modelo são as que apresentam distribuições únicas de valores médios SHAP. Do mesmo modo, doenças com distribuições parecidas de valores médio SHAP entre as variáveis, como quando comparadas as dermatites crônica e seborreica (barras em vermelho e roxo, respectivamente), apresentam as piores performances preditivas, já que o modelo pode ter dificuldade em diferenciá-las.

As influências das características clínicas na definição de cada diagnóstico diferencial também podem ser

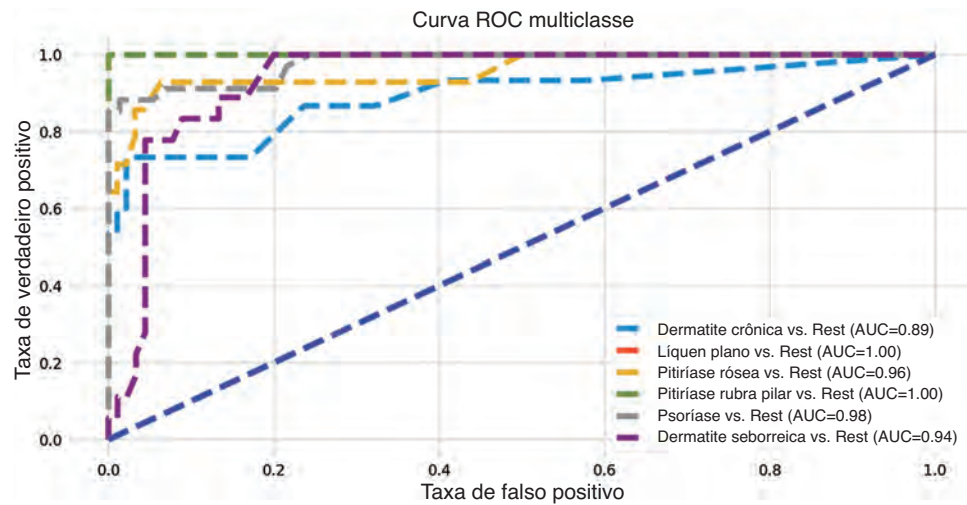


Figura 1 Curvas ROC do modelo *Random Forest* para classificação do tipo multiclasse e valores de suas respectivas áreas sob a curva (AUC).

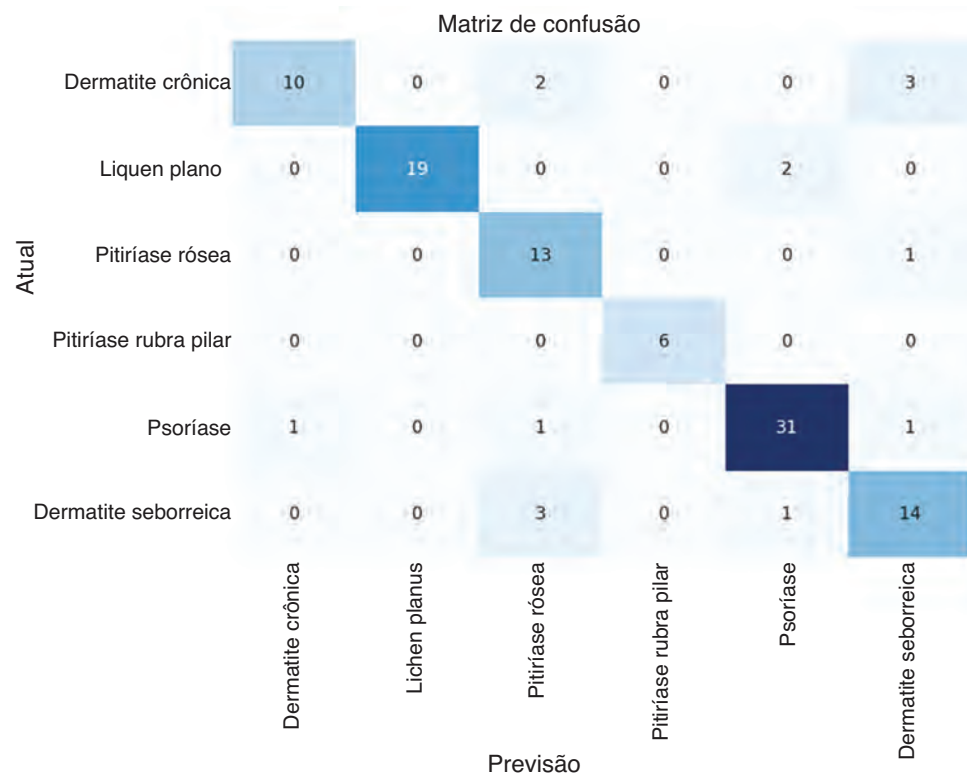


Figura 2 Matriz de confusão.

observadas de maneira mais detalhada e individualizada nos gráficos tipo *Beeswarm*, nas figuras 4 a 6. Nesse caso é possível identificar como as variáveis influenciaram no processo de decisão do modelo, em que os valores das variáveis (tons rosa são valores maiores, indicando maior presença da característica, e tons azul são valores menores, indicando menor presença da característica) se correlacionam com o impacto no resultado diagnóstico (SHAP-values positivos são favoráveis ao diagnóstico em questão, enquanto SHAP-values negativos são desfavoráveis ao diagnóstico).

Com base na interpretação do modelo proposto e nas características clínicas disponibilizadas para esta análise, verifica-se que dermatite crônica (ROC-AUC = 89%) se correlacionou positivamente, principalmente com prurido e valores menores de descamação, enquanto a presença do fenômeno de Koebner teve efeito desfavorável ao diagnóstico. Já líquen plano (ROC-AUC = 100%) se correlacionou positiva e significativamente com presença de pápulas poligonais e acometimento da mucosa oral. Pitíriase rósea (ROC-AUC = 96%) se correlacionou positiva e

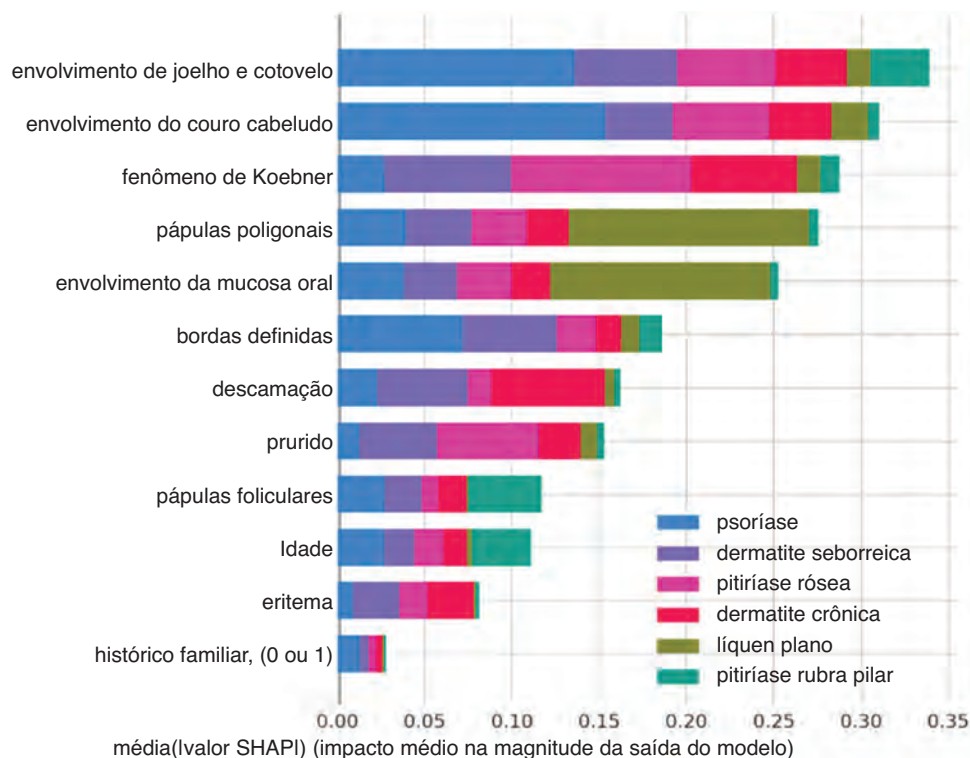


Figura 3 SHAP Summary Plot: importância geral das variáveis para a predição dos resultados e contribuição para predições específicas.

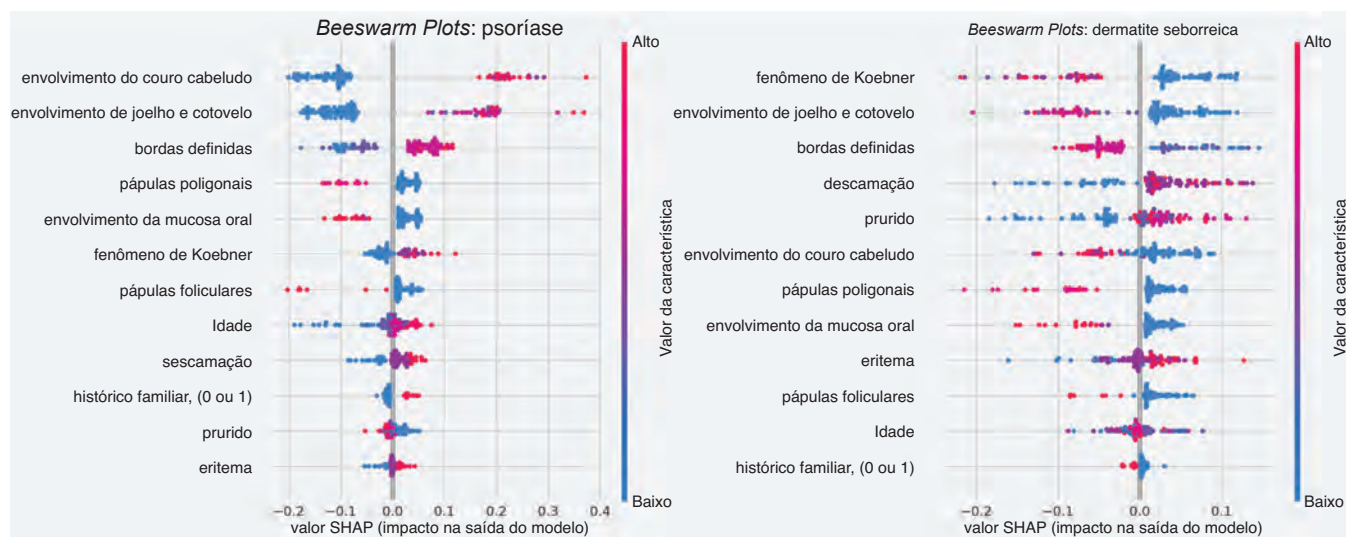


Figura 4 Beeswarm Plots: psoríase (esquerda) e dermatite seborreica (direita).

significativamente com o fenômeno de Koebner, enquanto a presença de valores mais altos de prurido, acometimento de joelhos, cotovelos, couro cabeludo ou de pápulas poligonais teve efeito desfavorável ao diagnóstico. A pitíriase rubra pilar (ROC-AUC = 100%) se correlacionou positiva e significativamente com a presença de pápulas foliculares, valores médios de acometimento de joelhos e cotovelos e com idade jovem (duas primeiras décadas de vida). A predição de psoríase (ROC-AUC = 98%) foi influenciada positiva e significativamente principalmente pelo acometimento de joelhos, cotovelos e/ou couro cabeludo. Por fim, a

dermatite seborreica (ROC-AUC = 94%) teve sua predição influenciada positivamente por descamação, prurido e eritema. Por outro lado, a presença do fenômeno de Koebner, acometimento de joelhos e cotovelos e bordas definidas teve efeito desfavorável ao seu diagnóstico.

Discussão

De maneira geral, o modelo apresentou bom desempenho preditivo, mostrando acurácia geral de 86%. Foram encontrados estudos publicados ao redor do mundo, pre-

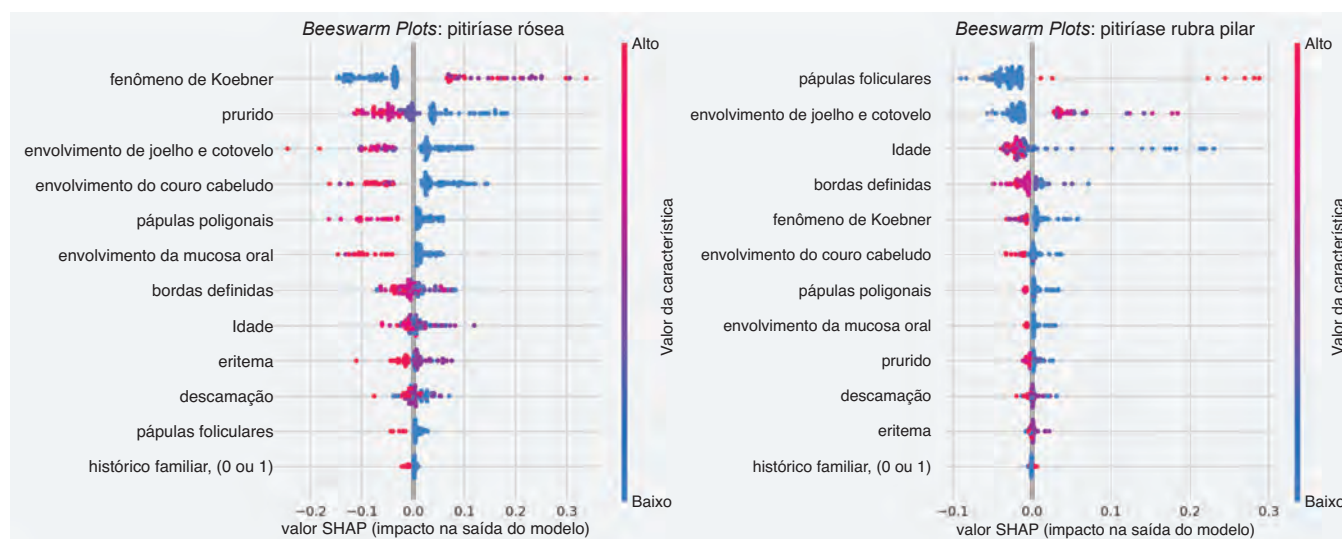


Figura 5 Beeswarm Plots: pitiríase rósea (esquerda) e pitiríase rubra pilar (direita).

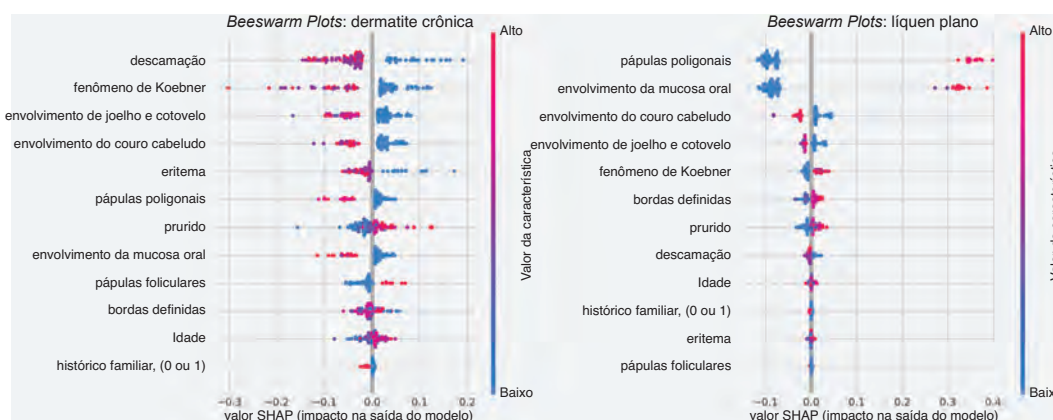


Figura 6 Beeswarm Plots: dermatite crônica (esquerda) e líquen plano (direita).

dominantemente em revistas eletrônicas de engenharia e tecnologia, que utilizaram o mesmo banco de dados para o desenvolvimento de diferentes algoritmos preditivos de doenças eritemato-descamativas, todos usando variáveis clínicas e histopatológicas para a predição do diagnóstico. Um desses estudos utilizou *Classification and Regression Tree* (CART), obteve acurácia geral 93,69% e resultados similares ao presente estudo, mostrando especificidade de 100% para “líquen plano” e “pitiríase rubra pilar”, e apresentou melhor sensibilidade para “dermatite seborreica” (100%) quando comparado a este estudo (78%).⁷ Outro estudo também utilizou o *Random Forest* e apresentou valores de *cross-validation* de 51,13%. Valores superiores foram obtidos por outros algoritmos, como 96,65% com Redes Neurais Profundas e 95,80% com XGBoost.⁸

Os resultados encontrados pelo estudo demonstram o potencial de aplicação de algoritmos de *machine learning* no diagnóstico dermatológico. Quando comparados aos resultados deste estudo, sem dados histopatológicos, percebe-se que o algoritmo não teve perda significativa de desempenho, tornando-o viável para a prática clínica. A importância de ferramentas como esta está na possibilidade de

otimizar a prática clínica de modo a proporcionar tratamentos assertivos sem o apoio de exames complementares.

Quando verificada a interpretabilidade dos resultados, ou seja, como as variáveis contribuíram na predição de cada diagnóstico (fig. 2), pode-se observar importante convergência com a clínica. Quando observadas as características da pitiríase rubra pilar na literatura médica, uma das principais características comuns aos subtipos da doença é a presença de pápulas foliculares hiperkeratóticas. Além disso, a pitiríase rubra pilar é diagnosticada conforme seus subtipos, que se baseiam na idade de início, distribuição da lesão e prognóstico⁹ – essas características estão em linha com os principais achados deste estudo. Na psoríase, o acometimento de joelhos e cotovelos também é característica do diagnóstico clínico, e o fenômeno de *Koebner* demonstrou relevância como se esperaria.¹⁰ Dessa maneira, o exercício de comparação dos resultados deste estudo com a literatura médica pode ser feito para cada doença analisada.

Uma limitação do modelo reside em sua dependência da qualidade do banco de dados. Neste estudo, os dados colhidos em população não brasileira podem não ser representativos das características da população local. Essas

limitações também foram verificadas e mitigadas no estudo de Wichmann et al., que desenvolveu modelos para predição de morte por COVID-19 com dados de 18 hospitais brasileiros e comparou estratégias para otimização, encontrando que o melhor desempenho se dava quando o treinamento do modelo era feito localmente, ou seja, quando um modelo era treinado com dados de um hospital para prever os dados do mesmo.¹¹ Além disso, a qualidade dos dados para treinamento tem dependência do operador de coleta, enquanto a qualidade dos resultados tem dependência do usuário final durante o uso clínico do modelo proposto, uma vez que um sinal clínico identificado incorretamente poderia levar a diagnóstico incorreto. Algumas das características de lesões usadas para o treinamento do modelo em estudo podem exigir maior conhecimento do operador e usuário, como a definição do fenômeno de *Koebner* e diferenciação entre pápulas.

Portanto, a tecnologia desenvolvida requer adaptações para sua implementação local, já que a capacidade preditiva com dados de outros hospitais, especialmente de outros continentes, pode apresentar variações que impactem sua eficácia. Além do treinamento em um banco de dados local, o modelo precisaria ser incorporado a um *software* com interface intuitiva e instrutiva, de modo a apoiar os médicos generalistas na caracterização das lesões conforme as escalas recomendadas. Além disso, a inclusão de uma funcionalidade para leitura e interpretação de fotos de lesões cutâneas tornaria a tecnologia ainda mais útil na prática clínica não especializada.

Considerações finais

O presente estudo permitiu identificar possibilidades tecnológicas aplicáveis no SUS, propondo a construção de um algoritmo de *machine learning* para classificação multi-classe de doenças dermatológicas eritemato-descamativas com o potencial de auxiliar a realidade da prática clínica na atenção primária pública brasileira. Para trabalhos futuros, será importante o desenvolvimento dessa tecnologia de modo a incluir a construção de um banco de dados brasileiro atualizado e multicêntrico, e o aprimoramento da técnica de predição utilizando modelos capazes de interpretar fotos de lesões de pele, incorporada a um *software* com interface adequada ao uso do médico não especialista.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Raiza Brito Cipriano: Concepção e o desenho do estudo; análise e interpretação dos dados; implementação do código de computador e algoritmos de suporte; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante.

Wilson Falco Neto: Redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante.

Fabiano N. Barcellos Filho: Implementação do código de computador e algoritmos de suporte; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; participação efetiva na orientação da pesquisa.

Alexandre Dias Porto Chiavegatto Filho: Redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Tran H, Chen K, Lim AC, Jabbour J, Shumack S. Assessing diagnostic skill in dermatology: a comparison between general practitioners and dermatologists. *Australas J Dermatol*. 2005;46:230–4.
- Chen SC, Bravata DM, Weil E, Olkin I. A comparison of dermatologists' and primary care physicians' accuracy in diagnosing melanoma: a systematic review. *Arch Dermatol*. 2001;137:1627–34.
- Chan S, Reddy V, Myers B, Thibodeaux Q, Brownstone N, Liao W. Machine learning in dermatology: current applications, opportunities, and limitations. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10:365–86.
- Ilter N, Güvenir H. Dermatology [dataset]. 1998 [Acesso em 06 fev. 2024]. UCI Machine Learning Repository. Disponível em: <https://archive.ics.uci.edu/dataset/33/dermatology>. doi: 10.24432/C5FK5P.
- Lundberg SM, Erion G, Chen H, DeGrave A, Prutkin JM, Nair B, et al. From local explanations to global understanding with explainable AI for trees. *Nat Mach Intell*. 2020;2:56–67.
- Molnar C. Interpretable machine learning: A guide for making black box models explainable. 2nd ed. Munique (DE): Leanpub; 2022 [Acesso em 06 fev. 2024]. Disponível em: <https://christophm.github.io/interpretable-ml-book/>.
- Maghooli K, Langarizadeh M, Shahmoradi L, Habibi-Koolaei M, Jebraeili M, Bouraghi H. Differential diagnosis of erythmato-squamous diseases using classification and regression tree. *Acta Inform Med*. 2016;24:338–42.
- Putatunda S. A hybrid deep learning approach for diagnosis of the Erythmato-Squamous disease. In: Proceedings of the 2020 IEEE International Conference on Electronics, Computing and Communication Technologies (CONECT); Bangalore, India; 2020. p. 1–6.
- Greiling TM, Brown F, Syed HA. Pityriasis Rubra Pilaris. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC; 2024 [Acesso em 06 fev. 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482436/>.
- Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev*. 2014;13:490–5.
- Fernandes FT, de Oliveira TA, Teixeira CE, Batista AFM, Costa GD, Chiavegatto Filho ADP. A multipurpose machine learning approach to predict COVID-19 negative prognosis in São Paulo. Brazil. *Sci Rep*. 2021;11:3343.



ARTIGO ORIGINAL

Subpopulações de células B em lesões de hanseníase: desvendando a complexa interação ☆☆☆



Luis Alberto Ribeiro Fróes Junior ^{a,*}, Carla Pagliari ^a,
Maria Angela Bianconcini Trindade ^b e Mirian Nacagami Sotto ^{a,c}

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

^b LIM56, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^c Instituto de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 11 de dezembro de 2024; aceito em 18 de janeiro de 2025

PALAVRAS CHAVE

Hanseníase;
Imunidade humoral;
Imuno-histoquímica;
Subpopulações de
linfócitos B

Resumo

Fundamentos: A hanseníase é doença infecciosa crônica marcada por interações imunológicas complexas, mas os papéis de subconjuntos específicos de linfócitos B em sua patologia são pouco compreendidos.

Objetivos: Investigar a presença e distribuição de subconjuntos de células B, incluindo células B1, células B da Zona Marginal (ZM), células B reguladoras (Bregs) e células B efectoras-1 (Be1), em diferentes formas clínicas de hanseníase e estados reacionais.

Métodos: Análises imunohistoquímicas e morfométricas foram realizadas em lesões de pele de pacientes com diversas apresentações clínicas de hanseníase.

Resultados: Células B CD20⁺ foram abundantes em lesões tuberculoides, enquanto a expressão de BZM-1 variou significativamente entre os subtipos de hanseníase. Lesões com Reação Tipo 1 (T1R) exibiram contagens significativamente maiores de células B B1 e BZM em comparação com as lesões de Reação Tipo 2 (T2R), Hanseníase Virchowiana (HV) e Hanseníase Indeterminada (I). Os padrões de expressão de PAX5/BZM-1 e PAX5/CD5 sugeriram a presença dominante dessas células no polo Th1. Células Be1, fortemente associadas à resposta imune Th1, também foram mais abundantes em apresentações clínicas Th1 (hanseníase tuberculoides e T1R). Embora as células Bregs fossem geralmente escassas, elas foram mais frequentemente observadas em T1R. **Limitações do estudo:** Este estudo foi limitado pelo número relativamente pequeno de casos analisados por subtipo clínico e estado reacional.

Conclusões: Este é o primeiro estudo a documentar a presença e a distribuição desses subconjuntos específicos de células B em lesões de hanseníase. Os achados sugerem papéis distintos para os subtipos de linfócitos B, particularmente no polo tuberculoides e durante reações do Tipo 1.

© 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.2025.501184>

☆ Como citar este artigo: Froes LAR Jr, Pagliari C, Trindade MAB, Sotto MN. B-cell subsets in leprosy lesions: unraveling the complex interplay. An Bras Dermatol. 2025;100:501184.

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

* Autor para correspondência.

E-mail: lulafroes@usp.br (L.A. Fróes Junior).

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

As manifestações espectrais da hanseníase refletem a resposta imune do hospedeiro contra *Mycobacterium leprae*.¹ Como bactéria intracelular obrigatória, a eficácia da resposta imune contra a hanseníase depende principalmente da imunidade celular, com o equilíbrio entre Th1 e Th2 desempenhando papel fundamental na determinação da apresentação clínica da doença. A progressão da hanseníase tuberculoide (localizada) para a virchowiana (disseminada) é marcada pela mudança da resposta Th1 (celular) para Th2 (humoral). Consequentemente, o perfil de citocinas varia entre as apresentações, com citocinas Th1 (como IFN- γ , IL-2 e IL-12) na hanseníase tuberculoide e citocinas Th2 (como IL-4, IL-5, IL-10 e TGF- β) na hanseníase virchowiana.²

A hanseníase "indeterminada" apresenta-se com mácula hipocrômica com sensibilidade local diminuída, podendo evoluir com cura espontânea ou progredir para apresentação clássica. Esse tipo de hanseníase não apresenta predominância clara de resposta Th1 ou Th2.¹

As reações hansênicas são episódios de hipersensibilidade aguda caracterizados pela piora de lesões prévias ou pelo surgimento de novas. A reação tipo 1 (T1R) é uma reação de hipersensibilidade tipo IV caracterizada pela exacerbação da resposta imune celular contra *M. leprae*, com secreção significativa de TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-1 β e IL-6.³ A reação tipo 2 (T2R) envolve um processo inflamatório sistêmico relacionado à deposição extravascular de imunocomplexos e exsudato neutrofílico, com altos níveis de TNF- α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10.³

Em 1993, Modlin et al.⁴ publicaram estudos que relacionavam o espectro clínico da hanseníase às respostas Th1-Th2. Desde então, a maior parte da pesquisa em imunologia da hanseníase concentrou-se nas células T. Embora Ridley et al. tenham descrito pela primeira vez a presença de células B em 1974, o foco nas células T ao longo das décadas levou a uma investigação limitada sobre o papel das células B.⁵ Foi apenas recentemente, em 2017, que Fachin et al.⁶ revelaram presença aumentada de células B no polo Th1, desafiando a suposição anterior de que as células B estariam predominantemente associadas ao polo Th2, que normalmente está ligado a respostas humorais.

As células B de mamíferos abrangem subconjuntos distintos, incluindo células foliculares B2, células B1, células B da zona marginal (BZM), células B reguladoras e células B efectoras-1 (Be1).^{7,8} As células B1, originárias do desenvolvimento fetal, habitam a cavidade peritoneal, exibindo autorrenovação e secreção espontânea de IgM. Apesar das controvérsias na literatura a respeito da caracterização das células B1 em seres humanos,⁹⁻¹¹ relatos indicam que elas expressam constitutivamente CD5 (células B1a) e secretam espontaneamente IgM multirreativa, facilitando a eliminação bacteriana precoce.¹²

As células BZM, outra categoria de linfócitos B, habitam a zona marginal dos folículos linfóides no baço e em vários outros tecidos.¹³ Essas células orquestram respostas rápidas de anticorpos contra micróbios transmitidos pelo sangue, ricos em polissacarídeos. Juntamente com as células B1, um subconjunto de células BZM, especificamente as células B precursoras da zona marginal do tipo 2 de transição (T2-PZM), são denominadas linfócitos B semelhantes a inatos (ILBs) ou células B reguladoras inatas (Bregs) em virtude de

sua capacidade de secretar IL-10, uma citocina reguladora.¹⁴ As Bregs contribuem para as respostas imunes cutâneas e exibem ações pró-inflamatórias e regulatórias.¹⁵

Um subconjunto de células B recentemente reconhecido, a célula Be1, compartilha semelhanças com as células T-auxiliares-1 (Th1) e parece conectar as respostas imunes inata e adaptativa.^{16,17} As células Be1 liberam citocinas inflamatórias semelhantes a Th1, como IFN- γ , TNF- α e IL-12.^{18,19}

Ao dissecar a intrincada interação entre esses subconjuntos de células B e o ambiente micobacteriano nas lesões da hanseníase, essa investigação visa fornecer uma compreensão abrangente da resposta imune *in situ* na hanseníase. Esses achados têm o potencial de subsidiar estratégias terapêuticas e refinar as abordagens de manejo da doença, abrindo novos caminhos para uma intervenção eficaz.

Materiais e métodos

Este estudo envolve o exame de uma série de casos. Inicialmente coletadas para o diagnóstico e a classificação das formas clássicas de hanseníase e dos estados reativos, amostras de pele foram selecionadas dos arquivos do Laboratório de Dermatopatologia da Clínica Dermatológica do Departamento/Divisão da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Essas amostras foram processadas por técnicas histológicas e incluídas em parafina. Foram examinadas amostras de pele de 95 pacientes com diversas manifestações clinicopatológicas da hanseníase. Estas incluíram hanseníase virchowiana (18 amostras), hanseníase tuberculoide (23 amostras), hanseníase indeterminada (14 amostras), T1R (19 amostras) e T2R (21 amostras). Especificamente, para comparações dentro do grupo CD20, foi utilizado grupo controle composto por amostras de pele normal de 10 pacientes. Em contraste com as células dendríticas e T, sabe-se que as células B são muito escassas na pele normal em condições homeostáticas.²⁰ No entanto, foi estabelecido grupo controle dedicado para CD20 a fim de reafirmar essa observação e eliminar a necessidade de controles em subconjuntos de células B. Todas as amostras histológicas de lesões de hanseníase foram coradas com Hematoxilina & eosina e pela técnica de coloração de bacilos álcool-ácido resistentes (técnica de Faraco) para confirmação diagnóstica. Além disso, os prontuários dos pacientes foram consultados para auxiliar na classificação e composição dos grupos de estudo.

Técnicas de imuno-histoquímica

Seções de quatro micrômetros embebidas em parafina foram obtidas de todos os espécimes e submetidas a técnicas de marcação única usando anticorpos CD20 (células B) e BZM-1 (células B1, células BZM e plasmablastos/plasmócitos).²⁰ Para melhor discriminação entre a população de células BZM e plasmablastos/células plasmáticas nos locais da lesão, foi realizada a marcação dupla PAX5/BZM-1 para distinguir as células BZM/B1 no tecido dos plasmablastos e células plasmáticas, que silenciaram a expressão de PAX5.²¹ Também foi realizada a marcação dupla para PAX5/CD5 (células B1), CD20/T-bet (células Be1) e CD20/c-MAF (Bregs) com protocolo modificado por Tudor et al.²² Para Bregs, inicialmente tentou-se realizar a marcação dupla com PAX5/IL-10; no entanto, em virtude de resultados insatisfatórios, optou-

Tabela 1 Especificações de anticorpos, sistemas de detecção e cromógenos

Anticorpo primário	Código ID	Fabricante	Sistema de diluição/detecção
Anticorpo anti-CD5 de coelho	SP-19	Cell-marque	1:50 / Polink
Anticorpo anti-PAX5 de camundongo	312M-15	Cell-marque	1:200 / Envision flex
Anticorpo anti-CD20 de camundongo	AC-0012	Epitomics	1:100 / Envision flex
Anticorpo anti-BZM-1 de coelho	11454-1	Proteintech	1:200 / Polink
Anticorpo anti-Tbet de coelho	aB-150440	ABcam	1:200 / Polink
Anticorpo anti-c-MAF de coelho	SC7866	Vector	1:100 / Impress
Cromógenos usados na técnica de dupla marcação	Código ID	Fabricante	Sistema de diluição/detecção
Membrana/citoplasma			
PermaGreen / substrato HRP	K074-RUO	Diagnostic BioSystems	Não aplicável
Núcleo			
3.3'-Tetracloridrato de diaminobenzidina	D5637-50G	Sigma Life Science	Não aplicável

-se pela marcação do CD20 de superfície com o fator de transcrição nuclear da IL-10, c-MAF, também expresso por linfócitos B reguladores.²³⁻²⁵ A escolha por CD20/c-MAF produziu resultados mais facilmente discerníveis e confiáveis. A tabela 1 apresenta as especificações dos anticorpos, os sistemas de detecção e os cromógenos utilizados nos procedimentos imuno-histoquímicos. Descrições detalhadas das técnicas são fornecidas como dados suplementares.

Microscopia confocal de fluorescência

O protocolo da técnica de imunofluorescência para microscopia confocal foi realizado da seguinte maneira: ambos os anticorpos primários, anti-IgM e anti-PAX5, foram diluídos e misturados em solução de albumina bovina a 1% e incubados por 48 horas a 4°C. Em seguida, foram aplicados os anticorpos conjugados secundários isotipo-específicos Alexa Fluor® 488 (verde) Ig anti-coelho de cabra e AlexaFluor® 555 (vermelho) Ig anti-camundongo de burro, Invitrogen, Carlsbad, CA, EUA, e a coloração nuclear com 6-diamidino-2-fenilindol, dicloridrato DAPI – Sigma-Aldrich, Steinheim, Alemanha (azul) por 60 minutos. As lâminas foram montadas em meio de montagem (Hydromount, National Diagnostics, Atlanta, GA, EUA) e laminulas de vidro, e mantidas protegidas da luz a 4°C até a análise. As imagens fluorescentes foram adquiridas por excitação UV/laser em microscopia confocal Olympus FluoView 1000 (FV1000). Dado o número limitado de casos analisados (cinco, no total), não foram realizadas análises morfométricas quantitativas.

Análises morfométricas e estatísticas

Todas as lâminas imunocoradas com anticorpos CD20 e BZM-1 foram escaneadas com o sistema 3DHISTECH “whole slide imaging” (imagem de lâmina inteira) (Budapest, Hungria). Para a análise morfométrica, imagens com zoom digital de 10× foram obtidas de campos sucessivos e não sobreponíveis de toda a derme para cada amostra, utilizando o software Case Viewer (versão 2.3 de 64 bits, 3DHISTECH Ltd.).

As imagens foram processadas utilizando o software Fiji/ImageJ, disponível gratuitamente no National Institutes of Health (<http://imagej.nih.gov>). Seguindo a abordagem metodológica delineada por Biswas et al.,²⁵ foram analisadas

exaustivamente todas as imagens associadas a cada amostra. As médias aritméticas da fração da área imunocorada, especificamente para CD20 e BZM-1, foram então calculadas para cada amostra (caso). Em análises envolvendo colocalização de antígenos, as células duplamente positivas foram contadas manualmente em cada *hotspot* das imagens da lâmina inteira, divididas pelo número total de células B no mesmo campo e, em seguida, pela área dérmica do campo (estimada pelo software gratuito Fiji/ImageJ). Após a análise de todas as imagens de cada amostra foi calculada a média aritmética para a proporção de células duplamente imunomarcadas em relação ao total de células B (células CD20 ou PAX5 positivas) por unidade de área. Assim, o uso do termo “expressão” posteriormente no texto refere-se especificamente ao número de células positivas ou à fração de tecido imunomarcado, e não à intensidade da coloração.

ANOVA unidirecional não paramétrica seguida pelo teste de comparações múltiplas de Kruskal-Wallis foi realizada utilizando o GraphPad Prism versão 10.1.0 para macOS, GraphPad Software, Boston, Massachusetts, EUA, www.graphpad.com. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Amostras de 95 casos e 10 controles foram analisadas. Entre os casos, a proporção homem-mulher foi de 11:9, indicando representação ligeiramente maior de homens. Esse grupo apresentou idade média de 44,64 anos, variando de 8 a 84 anos. No grupo controle, a idade média foi de 44,7 anos, com proporção homem-mulher correspondente de 5:5.

Presença e distribuição de células monomarcadas

A presença e a distribuição de linfócitos B diferiram na resposta tecidual entre os grupos de hanseníase estudados. Células B foram observadas na derme papilar e ao redor de granulomas epitelioides em amostras de hanseníase tuberculóide (fig. 1A). Na hanseníase indeterminada, as células B eram escassas e, quando presentes, localizavam-se próximas aos vasos sanguíneos e anexos cutâneos (fig. 1B). Linfócitos raros foram observados juntamente com macrófagos vacuolados na resposta tecidual de amostras de hanseníase

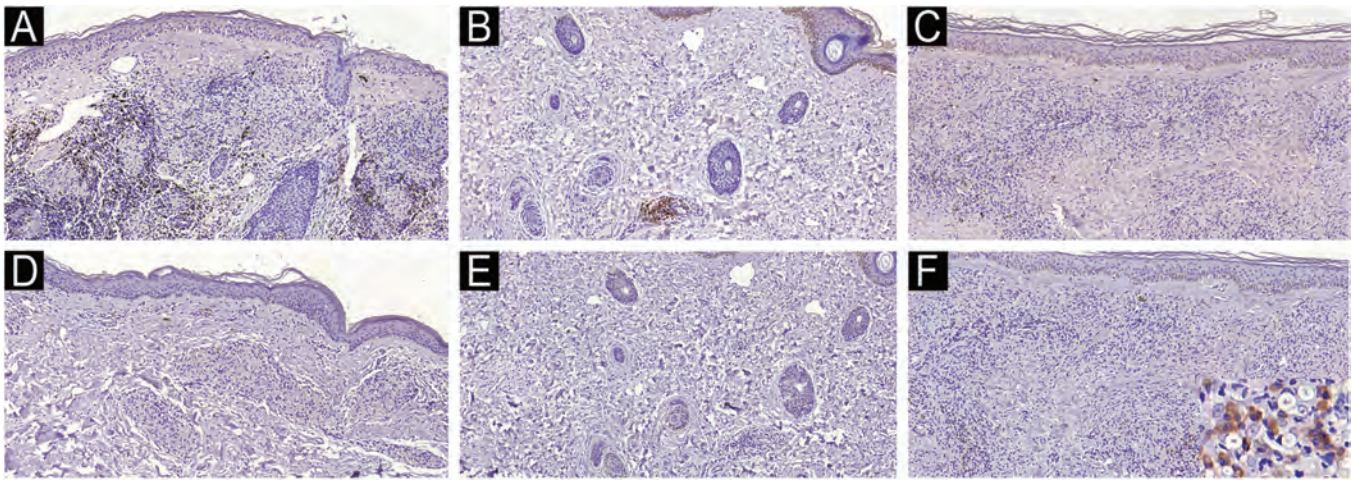


Figura 1 Células B (CD20+) na hanseníase tuberculoide dispostas ao redor de granulomas (A) e células imunomarcadas com o anticorpo BZM1 (D). Presença de raras células B perivasculares (B) e ausência de expressão de BZM1 (E) na hanseníase indeterminada. Na hanseníase virchowiana, observe raros aglomerados de células B dentro do infiltrado difuso de macrófagos (C) e raras células imunomarcadas com o anticorpo BZM1, algumas delas com morfologia de plasmócitos (inserção; F). Técnica imuno-histoquímica, cromógeno diaminobenzidina e contracoloração com hematoxilina. As barras de escala (superior esquerda) indicam a ampliação.

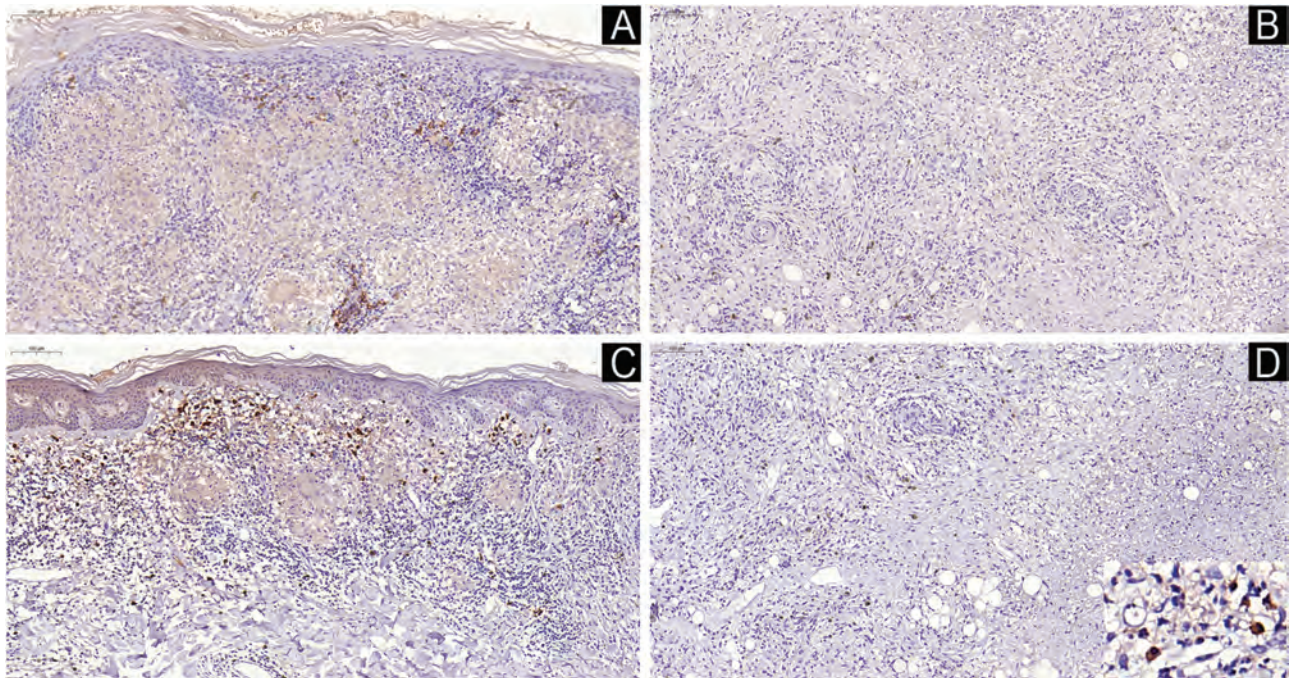


Figura 2 Na reação tipo 1, células B (CD20+) estão presentes na derme papilar e ao redor do granuloma epitelióide na derme reticular (A). Células imunomarcadas com o anticorpo BZM1 são observadas na derme papilar; no entanto, estão ausentes ao redor do granuloma (C). Na reação tipo 2, raras células B em meio ao infiltrado regressivo de macrófagos (B) e alguns aglomerados de células imunomarcadas com o anticorpo BZM1, algumas delas com morfologia de plasmócitos (inserção; D). Técnica imuno-histoquímica, cromógeno diaminobenzidina e contracoloração com hematoxilina. As barras de escala (superior esquerda) indicam a ampliação.

virchowiana (fig. 1C). Células B foram ligeiramente mais abundantes, dispostas ao redor de granulomas, na hanseníase reativa tipo 1 (fig. 2A) e escassas em amostras de pele com hanseníase reativa tipo 2 (fig. 2B).

As células imunomarcadas com o anticorpo BZM-1 exibiram morfologia às vezes semelhante a linfócitos, às vezes ligeiramente maior e semelhante a plasmócitos. Elas pareciam mais escassas do que CD20 em amostras de hanseníase

tuberculoide (fig. 1D) e extremamente escassas ou ausentes em amostras de hanseníase indeterminada (fig. 1E). Por outro lado, em amostras de hanseníase virchowiana, células positivas para BZM-1 foram observadas com mais frequência do que células B e exibiram morfologia de plasmócitos e plasmablastos (fig. 1F). Em amostras de T1R, células positivas para BZM-1 estavam distribuídas na derme papilar e, em alguns casos, eram escassas ou mesmo ausentes ao redor

de granulomas (fig. 2C), ao contrário do que foi observado em amostras de hanseníase tuberculoide. As amostras de T2R apresentaram células positivas para BZM-1 formando pequenos aglomerados e, assim como as amostras de hanseníase virchowiana, apresentaram aparência morfológica de plasmócitos (fig. 2D).

Considerando que o anticorpo BZM-1 revela a proteína BZM-1, associada ao processamento e secreção de imunoglobulinas e presente no retículo endoplasmático de células B na zona marginal de folículos linfoides, plasmablastos e plasmócitos,²⁰ decidiu-se comparar a fração média da área de expressão de CD20 (marcador de células B) com a fração média da área de expressão de BZM-1 em cada grupo de hanseníase. Essa foi uma tentativa de verificar se a expressão de BZM-1 era atribuível exclusivamente à presença de plasmablastos e plasmócitos na resposta tecidual das amostras estudadas. A tabela 1S em Materiais Suplementares demonstra os resultados da análise estatística dessas comparações.

Presença e distribuição de células duplamente marcadas

Observou-se a presença esparsa de células duplamente marcadas em todas as subpopulações de células B avaliadas. A figura 3 (A, B, C, e D) ilustra alguns desses casos, contrastando com os infiltrados mostrados anteriormente para CD20, principalmente em amostras de reação tuberculoide e hanseníase tipo 1. Além disso, a leitura de lâminas pela técnica de microscopia confocal de imunofluorescência revelou a presença de PAX5/IgM (células B1) em casos de T1R (fig. 3E).

Análises morfométricas e estatísticas

As diferenças de classificação média observadas no teste de comparações múltiplas de Dunn delineiam distinções na proporção de células duplamente marcadas positivas em comparação com células PAX5 ou CD20 simples positivas por unidade de área entre grupos distintos de hanseníase. As diferenças nas medianas entre os grupos com comparações estatisticamente significantes estão resumidas na tabela 2, juntamente com seus respectivos valores de p. A figura 4 apresenta as medianas de todos os grupos em forma gráfica, juntamente com suas medidas correspondentes de dispersão central.

Discussão

O presente estudo observou uma maior fração de área de células CD20+ (células B) no polo da hanseníase tuberculoide em comparação ao polo virchowiano, o que é consistente com achados recentes da literatura.^{25,26} O grupo com hanseníase virchowiana, no entanto, apresentou menor componente de células B em comparação aos grupos reacionais, tanto de T1R quanto de T2R.

O envolvimento de células B em infecções micobacterianas tem sido discutido na literatura, particularmente no contexto da formação de granulomas, produção de citocinas, respostas de células T e apresentação de antígenos.²⁷ Isso poderia explicar a maior expressão de CD20 e a presença de células B no grupo com resposta granulomatosa, em con-

sonância com dados da literatura. Curiosamente, o presente estudo demonstrou que os estados reacionais (T1R e T2R) apresentaram população maior de células B em comparação ao grupo virchowiano. Em T1R, isso pode estar relacionado à melhor organização da resposta granulomatosa. Em T2R, no entanto, os achados do presente estudo diferem daqueles relatados por Biswas et al.,²⁵ que encontraram menos linfócitos B em T2R em comparação à hanseníase multibacilar. Esses autores correlacionaram a presença de linfócitos B em T2R com granulomas malformados, o que pode não estar totalmente de acordo com as presentes observações.

As lesões da hanseníase indeterminada demonstraram menor expressão de células B em comparação ao grupo tuberculoide e aos grupos reacionais (T1R e T2R). Isso pode ser decorrente da resposta inflamatória menos intensa ou da polarização indefinida desse grupo.

A molécula BZM-1, codificada pelo gene *BZM-1*, está presente no retículo endoplasmático e funciona como acompanhante envolvido no enovelamento e secreção de imunoglobulina M (IgM). BZM-1 é um marcador para linfócitos B, particularmente células B1, células da zona marginal B (BZM), plasmablastos e plasmócitos.²⁸ As células B1 são conhecidas por secretarem IgM, caracterizando-as como parte da resposta imune humoral precoce. Esse marcador foi escolhido para demonstrar a presença ou ausência desse subtipo de linfócito B em lesões de hanseníase. No entanto, foi possível demonstrar a expressão de IgM em células PAX5-positivas (células B) apenas por meio de imunofluorescência e microscopia confocal, visto que os resultados obtidos por técnicas imunoenzimáticas foram insatisfatórios.

As células BZM, assim como as células B1, fazem parte da resposta imune inata e desempenham papéis essenciais nos estágios iniciais das respostas imunes humorais.²⁸ As células BZM residem em folículos linfoides, particularmente no baço, e transportam antígenos eficientemente do sangue para os folículos, onde ativam células T CD4+ e induzem a diferenciação de células B em plasmócitos.²⁹ Na presente amostra, a expressão de BZM-1 foi maior na hanseníase tuberculoide do que na forma indeterminada. Curiosamente, as células BZM que expressam BZM-1 correlacionam-se com maior número de linfócitos T CD8+ infiltrantes no ambiente tumoral do carcinoma pancreático e estão associadas a melhor prognóstico para essa neoplasia.²⁰

Analisando a expressão de CD20 e BZM-1 nos grupos estudados, constatamos que, no grupo com hanseníase tuberculoide, a expressão de CD20 foi maior do que a de BZM-1. Isso provavelmente se deve ao fato de o BZM-1 marcar células B1/BZM/plasmócitos, e os plasmócitos estão fortemente associados à resposta Th2 (humoral) na hanseníase, que é escassa no polo Th1.^{25,26} Além disso, observou-se que, nas técnicas de dupla marcação, as células BZM e B1 foram muito mais escassas do que as células CD20 positivas em todos os grupos de pacientes, incluindo a hanseníase tuberculoide.

Por outro lado, no grupo com hanseníase virchowiana, a expressão de CD20 foi menor do que a de BZM-1. Na hanseníase virchowiana, o componente de plasmócitos é significativo e, nesse contexto, o anticorpo contra BZM-1 revelaria plasmócitos. A escassez de células B1 e BZM duplamente coradas em amostras de hanseníase virchowiana e T2R corrobora a hipótese de que o anticorpo BZM-1 apresentou principalmente plasmócitos em vez de células B B-1/MZ.

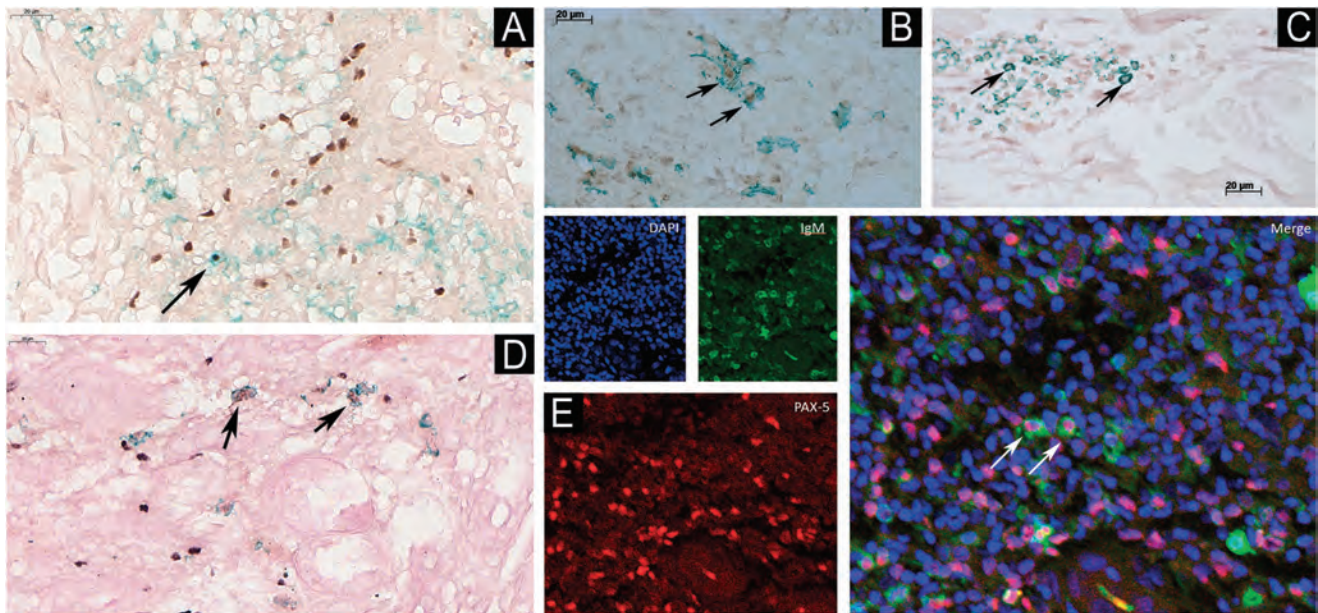


Figura 3 Células B1 (PAX5+/CD5+) na hanseníase tuberculóide (A); célula Be1 (CD20+/Tbet+) na reação tipo 1 (B); célula Breg (CD20+/c-MAF+) na reação tipo 1 (C); células B1 e BZM (PAX5+/BZM1+) na hanseníase tuberculóide (D), técnica de dupla imunomarcagem usando cromógeno diaminobenzidina (marrom) para PAX5 e T-bet e PermaGreen (verde) para anticorpo CD20; célula B1 (PAX5+/IgM+) em microscopia confocal a laser na reação tipo 1 (E). As setas indicam as respectivas células. Barras de escala – indicam a ampliação.

Na reação do tipo 2, observou-se maior expressão de CD20 em comparação à expressão de BZM-1. Diante desse achado, pode-se propor hipótese semelhante à do grupo hanseníase tuberculóide: células B1/BZM também foram limitadas em T2R, e a literatura existente não indica abundância de plasmócitos em T2R.^{25,26}

Não houve diferença significativa no grupo com hanseníase indeterminada em relação à expressão dos dois marcadores, possivelmente em virtude de escassez ou ausência de células inflamatórias.

Também não houve diferença na expressão de CD20 e BZM-1 em T1R. Considerando que plasmablastos e plasmócitos são reconhecidamente pouco frequentes em T1R,^{25,26} as poucas células que exibiram imunocoloração para BZM-1 são provavelmente células BZM ou células B1. A dupla marcação mais robusta para células B1 e BZM foi observada em lesões de T1R. Ao empregar a colocalização PAX5/MZB-1, foram excluídos plasmablastos e plasmócitos, restringindo assim a marcação a células B1/BZM.

Curiosamente, a disparidade entre os grupos T1R, T2R, hanseníase virchowiana, hanseníase indeterminada e hanseníase tuberculóide em PAX5/BZM-1 (células B1 e BZM) foi bastante semelhante à observada em PAX5/CD5 (marcando especificamente células B1), sugerindo que PAX5/BZM-1 não apresentou número substancial de células BZM. Para ambos os marcadores (PAX5/BZM-1 e PAX5/CD5), T1R exibiu significativamente mais células do que T2R, hanseníase virchowiana e hanseníase indeterminada. No entanto, exclusivamente em PAX5/BZM-1, foi observada contagem de células significativamente maior em T1R do que em hanseníase tuberculóide. Como essa discrepância não foi observada na marcação de PAX5/CD5 (células B1), isso foi atribuído a uma diferença no número de células BZM, que pode ser menor no grupo hanseníase tuberculóide.

Embora não tenha sido observado número significativo de células B1 no grupo virchowiano, Kotb et al.,³⁰ utilizando citometria de fluxo sanguíneo periférico, relataram porcentagem maior dessas células em pacientes com hanseníase virchowiana em comparação com controles saudáveis. Eles também associaram a presença de células B1 a fenômenos autoimunes no grupo de pacientes.

O número de células B efectoras-1 (Be1) foi maior nos grupos T1R e hanseníase tuberculóide do que nos grupos hanseníase indeterminada e T2R. A associação das células Be1 com resposta Th1 torna esse resultado esperado. Embora não tenha alcançado significância estatística, os pacientes do grupo hanseníase virchowiana apresentaram contagem menor de células Be1 em comparação com os grupos hanseníase tuberculóide e T1R, reforçando ainda mais a conexão das células Be1 com a resposta Th1 na hanseníase. Lund et al. demonstraram que células Th1, especificamente aquelas que produzem IFN- γ ou são estimuladas por IL-12, induzem a polarização de células B em Be1, levando à expressão de citocinas pró-inflamatórias, como IFN- γ e IL-12.¹⁵ Por outro lado, a interação com células Th2 ou a exposição a IL-4 direciona as células B, denominadas Be2, a produzir IL-2 e IL-4. As células Be1 e Be2, por sua vez, desempenham papéis na promoção da diferenciação *in vitro* de células Th1 e Th2, respectivamente.^{16,31} Posteriormente, foi revelado que o IFN- γ derivado de células B desempenha papel crucial nas respostas Th1, contribuindo para a rejeição de aloenxertos e tumores, artrite autoimune e resposta antibacteriana.^{32–34}

Células B reguladoras (Bregs) foram notavelmente escassas em todos os grupos de hanseníase estudados, com diferenças significantes observadas apenas entre os grupos T1R e hanseníase indeterminada. É importante observar que, como mencionado anteriormente, as células BZM e B1

Tabela 2 Diferenças nas medianas entre os grupos com comparações estatisticamente significantes e seus respectivos valores de p

CD20		
Teste de comparações múltiplas de Dunn	Diferença de classificação média	Valor de p ajustado
HT vs. HV	51,82	< 0,0001
HT vs. I	58,67	< 0,0001
HT vs. Controles	48,57	0,0002
HV vs. T1R	-41,31	0,0004
HV vs. T2R	-37,8	0,0016
I vs. T1R	-48,17	< 0,0001
I vs. T2R	-44,66	0,0002
T1R vs. Controles	38,07	0,0145
T2R vs. Controles	34,56	0,0374
BZM-1		
Teste de comparações múltiplas de Dunn	Diferença de classificação média	Valor de p ajustado
HT vs. I	35,07	0,0006
HV vs. I	36,58	0,0007
I vs. T1R	-32,17	0,0066
PAX5/CD5		
Teste de comparações múltiplas de Dunn	Diferença de classificação média	Valor de p ajustado
HV vs. T1R	-22,93	0,0245
I vs. T1R	-30,86	0,0024
T1R vs. T2R	30,17	0,0005
CD20/Tbet		
Teste de comparações múltiplas de Dunn	Diferença de classificação média	Valor de p ajustado
HT vs. I	27,33	0,0055
HT vs. T2R	22,86	0,0123
I vs. T1R	-27,29	0,0096
T1R vs. T2R	22,82	0,0227
CD20/c-Maf		
Teste de comparações múltiplas de Dunn	Diferença de classificação média	Valor de p ajustado
I vs. T1R	-15,74	0,0373
PAX5/BZM-1		
Teste de comparações múltiplas de Dunn	Diferença de classificação média	Valor de p ajustado
HT vs. T1R	-31,18	< 0,0001
HV vs. T1R	-37,5	< 0,0001
I vs. T1R	-37,5	< 0,0001
T1R vs. T2R	35,53	< 0,0001

HT, forma tuberculoide; I, forma indeterminada; HV, forma virchowiana; T2R, reação à hanseníase tipo 2; T1R, reação à hanseníase tipo 1.

são subtipos de células Bregs inatas. No entanto, o número de células BZM e B1 foi maior do que o de células Bregs. Esse aparente paradoxo pode ser atribuído ao fato de terem sido identificadas células Bregs com base apenas na expressão do fator de transcrição c-MAF da IL-10.

A predominância de células Bregs no polo Th1 está alinhada a estudos anteriores que destacaram o papel protetor

das células Bregs em diversas doenças autoimunes, como esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, diabetes *mellitus* tipo 1 e doença inflamatória intestinal, todas associadas a células Th1 ou Th17.³⁵ Além disso, as células Bregs têm sido implicadas na imunologia tumoral, exercendo suas propriedades imunossupressoras no microambiente tumoral.³⁶

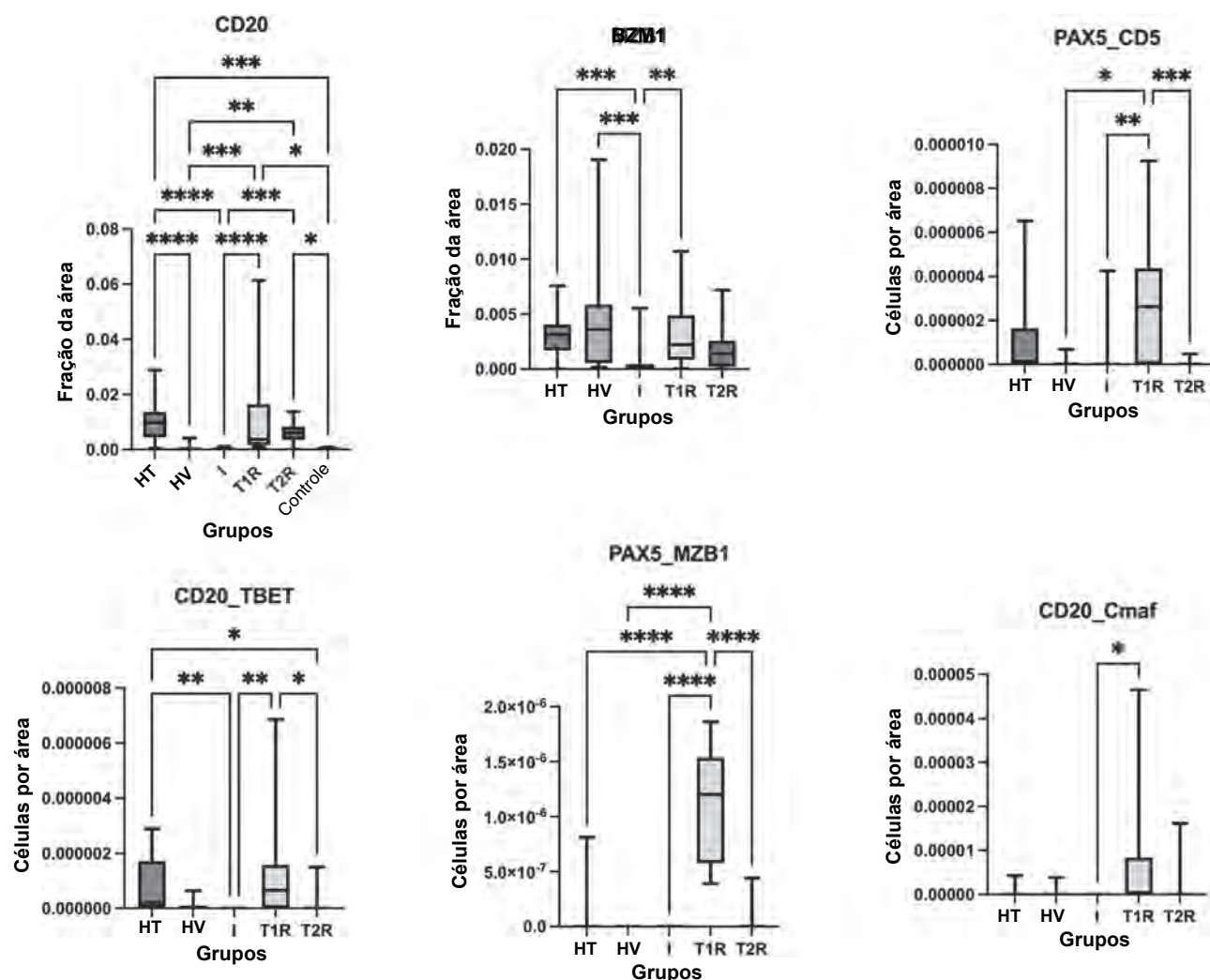


Figura 4 Medianas para todos os grupos em forma gráfica, juntamente com suas medidas correspondentes de dispersão central. Os asteriscos indicam comparações *post hoc* estatisticamente significantes. HT, hanseníase tuberculóide; I, hanseníase indeterminada; HV, hanseníase virchowiana; T1R, reação à hanseníase tipo 1; T2R, reação à hanseníase tipo 2.

Considerando que este estudo, embora tenha envolvido grande número de amostras, é retrospectivo e se baseia em técnicas imuno-histoquímicas para identificar subtipos de linfócitos B, foi possível demonstrar e comparar a presença desses subconjuntos de células B em vários locais de lesão de hanseníase e estados reacionais. Embora existam limitações nessa abordagem, as presentes descobertas sugerem papéis distintos para esses linfócitos B, particularmente dentro do polo tuberculóide e nas reações da hanseníase tipo 1.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Luis Alberto Ribeiro Fróes Jr: Conceitualização; curadoria de dados; análise formal; investigação; metodologia; visualização; redação - elaboração do rascunho original.

Carla Pagliari: Curadoria de dados; investigação.

Maria Angela Bianconcini Trindade: Curadoria de dados; investigação; metodologia; supervisão; redação - revisão e edição.

Mirian Nacagami Sotto: Conceitualização; curadoria de dados; investigação; captação de recursos; metodologia; administração do projeto; supervisão; validação; redação - revisão e edição.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Sílvio Alencar Marques

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio financeiro do Fundo de Apoio à Dermatologia de São Paulo – Sebastião Sampaio (FUNADERSP) e do Conselho Nacional de Pesquisas (CNPq), processo nº 306371/2018-9.

Apêndice. Material suplementar

Pode consultar o material suplementar para este artigo na sua versão eletrônica disponível em <https://10.1016/j.abdp.2025.501184>.

Referências

- Froes LAR, Sotto MN, Trindade MAB. Leprosy: clinical and immunopathological characteristics. *An Bras Dermatol*. 2022;97:338–47.
- Froes LAR, Trindade MAB, Sotto MN. Immunology of leprosy. *Int Rev Immunol*. 2022;41:72–83.
- Moura DF, de Mattos KA, Amadeu TP, Andrade PR, Sales JS, Schmitz V, et al. CD163 favors *Mycobacterium leprae* survival and persistence by promoting anti-inflammatory pathways in lepromatous macrophages. *Eur J Immunol*. 2012;42:2925–36.
- Modlin RL. Th1-Th2 paradigm: insights from leprosy. *J Invest Dermatol*. 1994;102:828–32.
- Ridley DS. Histological classification and the immunological spectrum of leprosy. *Bull World Health Organ*. 1974;51:451–65.
- Fachin LR, Soares CT, Belone AF, Trombone APF, Rosa PS, Guidella CC, et al. Immunohistochemical assessment of cell populations in leprosy-spectrum lesions and reactional forms. *Histol Histopathol*. 2017;32:385–96.
- Debes GF, McGettigan SE. Skin-associated B cells in health and inflammation. *J Immunol*. 2019;202:1659–66.
- Prieto JMB, Felipe MJB. Development, phenotype, and function of non-conventional B cells. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2017;54:38–44.
- Somekh E, Serour F, Gorenstein A, Vohl M, Lehman D. Phenotypic pattern of B-cells in the appendix: reduced intensity of CD19 expression. *Immunobiology*. 2000;201:461–9.
- Baumgarth N. The double life of a B1-cell: self-reactivity selects for protective effector functions. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:34–46.
- Kageyama Y, Katayama N. Ontogeny of human B1-cells. *Int J Hematol*. 2020;111:628–33.
- Youinou P, Jamin C, Lyday PM. CD5 expression in human B-cell populations. *Immunol Today*. 1999;20:312–6.
- Cerutti A, Cols M, Puga I. Marginal zone B-cells: virtues of innate-like antibody-producing lymphocytes. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:118–22.
- Blair PA, Chavez-Rueda KA, Evans JG, Shlomchik MJ, Eddaoudi A, Isenberg DA, et al. Selective targeting of B cells with agonistic anti-CD40 is an efficacious strategy for the generation of induced regulatory T2-like B-cells and for the suppression of lupus in MRL/lpr mice. *J Immunol*. 2009;182:3492–502.
- Lund FE, Randall TD. Effector and regulatory B-cells: modulators of CD4+ T-cell immunity. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:236–47.
- Harris DP, Haynes L, Sayles PC, Duso DK, Eaton SM, Lepak NM, et al. Reciprocal regulation of polarized cytokine production by effector B and T cells. *Nat Immunol*. 2000;1:475–82.
- Bao Y, Liu X, Han C, Xu S, Xie B, Zhang Q, et al. Identification of IFN- γ -producing innate B cells. *Cell Res*. 2014;24:161–76.
- Harris DP, Goodrich S, Gerth AJ, Peng SL, Lund FE. Regulation of IFN- γ production by B effector 1 cells: essential roles for T-bet and the IFN- γ receptor. *J Immunol*. 2005;174:6781–90.
- Durali D, de Goër de Herve MG, Giron-Michel J, Azzarone B, Delfraissy JF, Taoufik Y. In human B-cells, IL-12 triggers a cascade of molecular events similar to Th1 commitment. *Blood*. 2003;102:4084–9.
- Miyake K, Mori R, Homma Y, Matsuyama R, Okayama A, Murakami T, et al. MZB1 in borderline resectable pancreatic cancer resected after neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Surg Res*. 2017;220:391–401.
- Johanson TM, Lun ATL, Coughlan HD, Tan T, Smyth GK, Nutt SL, et al. Transcription-factor-mediated supervision of global genome architecture maintains B cell identity. *Nat Immunol*. 2018;19:1257–64.
- Tudor CS, Distel LV, Eckhardt J, Hartmann A, Niedobitek G, Buettner M. B cells in classical Hodgkin lymphoma are important actors rather than bystanders in the local immune reaction. *Hum Pathol*. 2013;44:2475–86.
- Liu M, Zhao X, Ma Y, Zhou Y, Deng M, Ma Y. Transcription factor c-Maf is essential for IL-10 gene expression in B cells. *Scand J Immunol*. 2018;88:e12701.
- Michée-Cospolite M, Boudigou M, Grasseau A, Simon Q, Mignen O, Pers JO, et al. Molecular mechanisms driving IL-10-producing B cells functions: STAT3 and c-MAF as underestimated central key regulators? *Front Immunol*. 2022;13:818814.
- Biswas D, Sethy M, Behera B, Palit A, Mitra S. Image morphometric analysis of B cells and plasma cells in Erythema nodosum leprosum with clinicopathological correlation. *Am J Dermatopathol*. 2021;43:700–6.
- Fabel A, Brunasso AMG, Schettini AP, Cota C, Puntoni M, Nunzi E, et al. Pathogenesis of leprosy: an insight into B lymphocytes and plasma cells. *Am J Dermatopathol*. 2019;41:422–7.
- Maglione PJ, Chan J, How B. cells shape the immune response against *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur J Immunol*. 2009;39:676–86.
- Miyagawa-Hayashino A, Yoshifuji H, Kitagori K, Ito S, Oku T, Hirayama Y, et al. Increase of MZB1 in B cells in systemic lupus erythematosus: proteomic analysis of biopsied lymph nodes. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:13.
- Zouali M, Richard Y. Marginal zone B-cells, a gatekeeper of innate immunity. *Front Immunol*. 2011;2:63.
- Kotb A, Ismail S, Kimito I, Mohamed W, Salman A, Mohammed AA. Increased CD5+ B-cells are associated with autoimmune phenomena in lepromatous leprosy patients. *J Infect Public Health*. 2019;12:656–9.
- Harris DP, Goodrich S, Mohrs K, Mohrs M, Lund FE. Cutting edge: the development of IL-4-producing B cells (B effector 2 cells) is controlled by IL-4, IL-4 receptor α , and Th2 cells. *J Immunol*. 2005;175:7103–7.
- Barr TA, Shen P, Brown S, Lampropoulou V, Roch T, Lawrie S, et al. B cell depletion therapy ameliorates autoimmune disease through ablation of IL-6-producing B-cells. *J Exp Med*. 2012;209:1001–10.
- Olalekan SA, Cao Y, Hamel KM, Finnegan A. B cells expressing IFN- γ suppress Treg-cell differentiation and promote autoimmune experimental arthritis. *Eur J Immunol*. 2015;45:988–98.
- Ding Q, Mohib K, Kuchroo VK, Rothstein DM. TIM-4 identifies IFN- γ -expressing proinflammatory B effector 1 cells that promote tumor and allograft rejection. *J Immunol*. 2017;199: 2585–95.
- Catalán D, Mansilla MA, Ferrier A, Soto L, Oleinika K, Aguilón JC, et al. Immunosuppressive mechanisms of regulatory B cells. *Front Immunol*. 2021;12:611795.
- Schioppa T, Moore R, Thompson RG, Rosser EC, Kulbe H, Nedospasov S, et al. B regulatory cells and the tumor-promoting actions of TNF- α during squamous carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:10662–7.



ARTIGO ORIGINAL

Penfigoide bolhoso: análise epidemiológica, clínica e terapêutica de 189 pacientes em centro terciário no Brasil☆☆



Cecília Mirelle Almeida Honorato , Claudia Giuli Santi ,
Celina Wakisaka Maruta , Valeria Aoki  e Denise Miyamoto 

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

Recebido em 12 de agosto de 2024; aceito em 21 de novembro de 2024

PALAVRAS-CHAVE
Brasil;
Doenças autoimunes;
Penfigoide bolhoso

Resumo

Fundamentos: O penfigoide bolhoso (PB) é a dermatose bolhosa autoimune mais prevalente, com incidência crescente globalmente. Há escassez de literatura sobre PB na população multiétnica brasileira.

Objetivos: Avaliar as características epidemiológicas, clínicas e terapêuticas de pacientes com PB em centro terciário no Brasil.

Métodos: Revisão longitudinal retrospectiva de prontuários clínicos de 189 pacientes com PB, de janeiro de 1986 a setembro de 2023.

Resultados: O PB afetou principalmente indivíduos idosos, predominantemente do sexo feminino, com início médio dos sintomas aos 65,7 anos. As apresentações não bolhosas apresentaram tempo maior para o diagnóstico em comparação à forma bolhosa. Envolvimento da mucosa foi observado em 24,9% dos pacientes. Bolhas subepidérmicas foram a característica histopatológica predominante. A maioria dos casos apresentou fluorescência de IgG e C3 na zona da membrana basal (ZMB) na imunofluorescência direta. A imunofluorescência indireta revelou principalmente fluorescência de IgG ao longo da ZMB, e a técnica de *salt-split skin* demonstrou predominantemente fluorescência de IgG no lado epidérmico da clivagem. Eosinofilia, níveis elevados de IgE e dímero D foram comuns. Corticosteroides sistêmicos permaneceram a base do tratamento. O PB foi associado a complicações significantes, incluindo tromboembolismo, hospitalização e infecções, juntamente com inúmeras comorbidades e porcentagem considerável (10,6%) de pacientes em uso de medicamentos potencialmente indutores de PB.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501163>

☆ Como citar este artigo: Honorato CMA, Santi CG, Maruta CW, Aoki V, Miyamoto D. Bullous pemphigoid: epidemiological, clinical, and therapeutic analysis of 189 patients in a tertiary center in Brazil. An Bras Dermatol. 2025;100:501163.

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

* Autor para correspondência.

E-mail: draceciliahonorato@gmail.com (C.M. Honorato).

Limitações do estudo: As limitações do estudo incluem seu desenho retrospectivo, a dependência de registros clínicos potencialmente incompletos e os achados de um único centro terciário.

Conclusões: O presente estudo fornece informações cruciais sobre a natureza multifacetada do PB na população brasileira, enfatizando a necessidade de estratégias abrangentes de manejo para abordar suas diversas complicações e condições associadas.

© 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 penfigoide bolhoso (PB) é a dermatose bolhosa autoimune mais comum, afetando principalmente indivíduos idosos com mais de 70 anos. Houve aumento significativo na incidência nas últimas duas décadas em virtude do envelhecimento da população, do reconhecimento precoce das formas não bolhosas da doença e da maior disponibilidade de métodos diagnósticos. O PB resulta da produção de autoanticorpos contra os antígenos hemidesmossomos BP-180 e BP-230, componentes da zona da membrana basal (ZMB). A subsequente perda de adesão entre a epiderme e a derme leva a um descolamento subepidérmico, resultando em bolhas tensas. Essa apresentação clínica é classificada como penfigoide bolhoso ou clássico. Entretanto, outras formas da doença foram descritas, como o líquen plano penfigoide e até mesmo formas não bolhosas de PB, incluindo prurigo-símile, eczematosa, disidrosiforme, urticariforme e

eritrodermia.^{1,2} A figura 1 mostra as manifestações clínicas do PB clássico e das formas não bolhosas, incluindo apresentações eczematosas, prurigo-símile e urticariforme.

Há escassez de literatura sobre PB no Brasil, um país multiétnico com população em envelhecimento. Que seja de conhecimento dos autores, este é o primeiro estudo sobre o perfil de pacientes com PB no Brasil, com seguimento de 37 anos. O objetivo do presente estudo é avaliar retrospectivamente os perfis epidemiológico, clínico e terapêutico de pacientes com PB seguidos no Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil.

Métodos

Este estudo retrospectivo, longitudinal e descritivo incluiu pacientes avaliados de janeiro de 1986 a setembro de 2023 no Departamento de Dermatologia do Hospital das

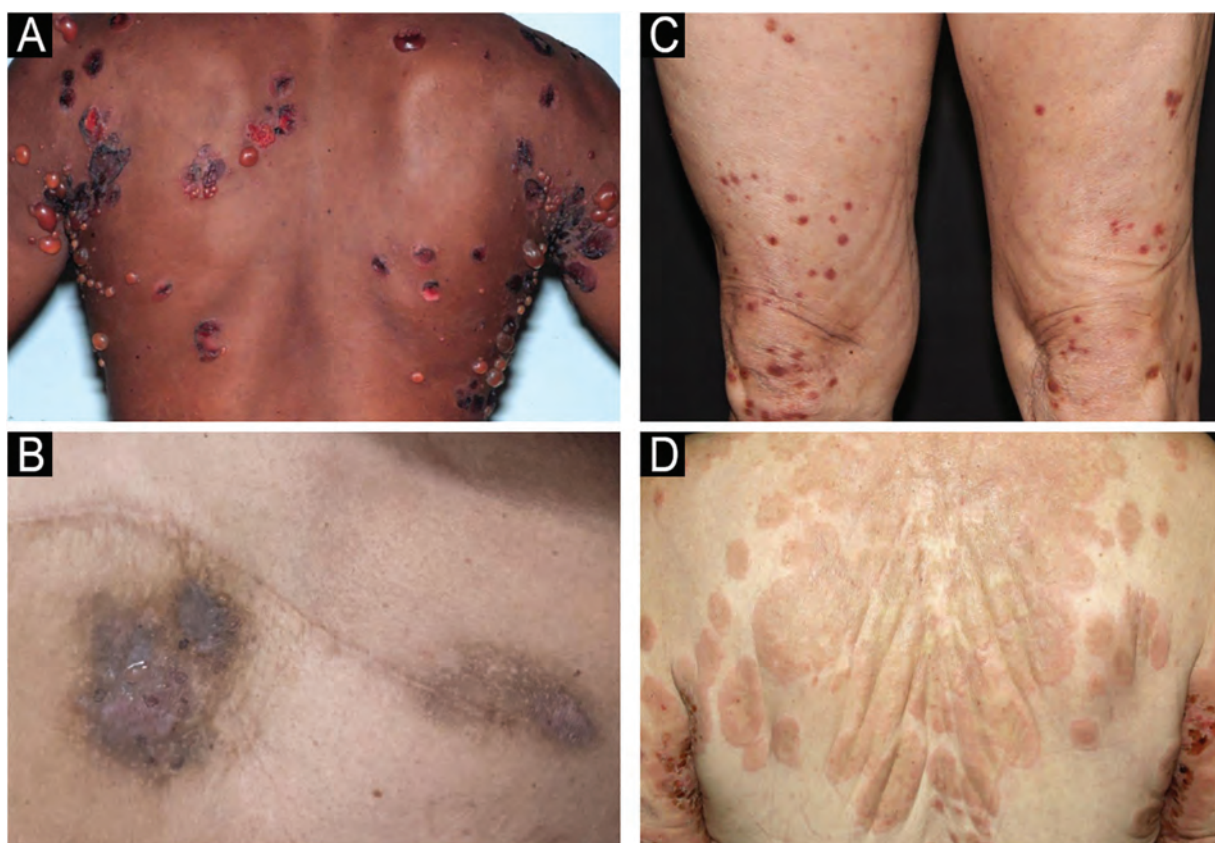


Figura 1 Manifestações clínicas do PB clássico com bolhas tensas (A) e formas não bolhosas de PB, incluindo eczematosa (B), pruriginosa (C) e urticariforme (D).

Tabela 1 Principais aspectos epidemiológicos e clínicos dos casos de PB estudados

Sujeitos (n)		189	
Tempo médio de seguimento (meses), ± desvio padrão		55,0 (0,3 a 448)	
Sexo	Feminino	62,4% (118/189)	
	Masculino	37,6% (71/189)	
Raça/etnia	Branca	85,2% (161/189)	
	Multirracial	7,9% (15/189)	
	Asiática	3,7% (7/189)	
	Negra	2,1% (4/189)	
	Não especificado	1,0% (2/189)	
Idade média de início (anos), ± desvio padrão		65,7 (0,2 a 93)	
Tempo médio para diagnóstico (meses), ± desvio padrão	Geral	9,3 (0,2 a 221)	
	PB clássico	6,5 (0,2 a 120)	
	PB não bolhoso	43,4 (1 a 221)	
Apresentação clínica na avaliação inicial	Bolhoso	88,3% (167/189)	
	Não bolhoso	7,9% (15/189)	
	Eczematoso	40,0% (6/15)	
	Prurigo-símile	26,7% (4/15)	
	Urticariforme	13,3% (2/15)	
	Eritrodermia	13,3% (2/15)	
	Disidrosiforme	6,7% (1/15)	
	Penfigoide do líquen plano	0,5% (1/189)	
	Sem lesões ativas	2,1% (4/189)	
	Não especificado	1,0% (2/189)	
	Envolvimento da mucosa	Total de pacientes com envolvimento de mucosa	24,9% (47/189)
		Oral	95,7% (45/47)
		Nasal	10,6% (5/47)
		Laringe	8,5% (4/47)
Esofágica		2,1% (1/47)	
Faringe		2,1% (1/47)	
Conjuntiva		2,1% (1/47)	
Prurido	Presente	70,4% (133/189)	
	Ausente	0,0% (0/189)	
	Não especificado	29,6% (56/189)	
Principais hipóteses diagnósticas na avaliação inicial	Penfigoide bolhoso	85,2% (161/189)	
	Epidermólise bolhosa adquirida	29,1% (55/189)	
	Dermatose bolhosa por IgA linear	14,8% (28/189)	
	Dermatite herpetiforme	10,6% (20/189)	
Medicamentos potencialmente indutores de PB	Porcentagem de pacientes em uso de um deles	10,6% (20/189)	
	Antagonistas da aldosterona	3,2% (6/189)	
	Inibidores da dipeptidil peptidase 4	3,2% (6/189)	
	Anticolinérgicos	2,6% (5/189)	
	Medicamentos dopaminérgicos	1,6% (3/189)	
Complicações	Taxa de hospitalização	55,0% (104/189)	
	Tromboembolismo venoso	7,9% (15/189)	
	Infecção bacteriana secundária (pelo menos 1 episódio)	62,4% (118/189)	
Óbito	Infecções	66,7% (10/15)	
	Complicações associadas às neoplasias	13,3% (2/15)	
	Outros (complicações de hérnia epigástrica, edema pulmonar agudo e infarto do miocárdio)	20,0% (3/15)	

Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil. Após aprovação do comitê de ética (CAAE nº 63382922.2.0000.0068), foram incluídos pacientes com PB confirmado de acordo com os seguintes critérios diagnósticos: (1) características clínicas e (2) histopatológicas compatíveis, e (3) presença de IgG e/ou C3 na ZMB demonstrada por imunofluorescência direta (IFD) e/ou imunofluorescência indireta (IFI) com depósitos de IgG na ZMB,

e IFI com técnica *Salt-split skin* (SSS) com IgG na epiderme ou na face epiderme-dérmica da clivagem.

Os prontuários médicos foram revisados para coletar dados sobre epidemiologia, apresentação clínica, comorbidades, achados histopatológicos e de imunofluorescência, tratamentos administrados e complicações. Pacientes com prontuários médicos incompletos que dificultaram a coleta de dados importantes da pesquisa foram excluídos.

Resultados

Foram incluídos 189 pacientes no estudo, com seguimento médio de 55 meses. Houve predominância do sexo feminino (62,4%) e a maioria dos pacientes era branca (85,2%). A média de idade de início dos sintomas foi de 65,7 anos, e o tempo médio geral até o diagnóstico foi de 9,3 meses (6,5 meses para PB bolhoso vs. 43,4 meses para PB não bolhoso). Dois casos começaram durante a gravidez.

PB com bolhas foi a apresentação inicial mais comum (88,3%), seguida pelas formas não bolhosas (7,9%), entre as quais 46,7% desenvolveram bolhas após média de 31,6 meses. O envolvimento da mucosa ocorreu em 24,9% dos pacientes, afetando predominantemente a mucosa oral (95,7%). O PB foi uma das hipóteses diagnósticas iniciais em 85,2% dos casos, e os principais diagnósticos diferenciais – epidermólise bolhosa adquirida (29,1%), dermatose bolhosa por IgA linear (14,8%), dermatite herpetiforme (10,6%) – foram descartados de acordo com os estudos de imunofluorescência.

Comorbidades cardiovasculares e metabólicas estavam presentes em 77,8% dos pacientes, seguidas por condições neuropsiquiátricas (25,4%), outras doenças autoimunes e inflamatórias (24,9%) e neoplasias malignas (23,3%). Medicamentos potencialmente indutores de PB foram observados em 10,6% dos casos: antagonistas da aldosterona (3,2%), inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DDP4; 3,2%), anticolinérgicos (2,6%) e medicamentos dopaminérgicos (1,6%).

As principais características histopatológicas observadas foram formação de bolhas subepidérmicas (88,0%), espongióse eosinofílica (6,0%), presença de eosinófilos (52,2%), eosinófilos e neutrófilos (35,3%) e exclusivamente neutrófilos (4,9%). Os principais achados da IFD incluíram deposição de imunocomplexos na ZMB com IgG e C3 (73,8%), apenas C3 (20,8%) ou IgG (5,5%). A IIF com a técnica SSS demonstrou fluorescência de IgG no lado epidérmico da clivagem (81,9%) ou em ambos os lados, epidérmico e dérmico (4,0%). Avaliações adicionais dos pacientes revelaram níveis séricos elevados de IgE (47/63; 74,6%), eosinofilia (91/187; 48,7%) e níveis aumentados de dímero D (26/28; 92,8%).

O tratamento sistêmico foi a base da terapia, com o uso de corticosteroides (82,5%), doxiciclina/tetraciclina (44,9%), imunossupressores (22,7%), dapsona (17,5%), rituximabe (2,1%) e plasmaférese (0,5%). Corticoide tópico exclusivo foi utilizado em 6,9% dos pacientes e um paciente apresentou remissão espontânea. Dados da última consulta revelaram que 40,7% dos pacientes apresentaram remissão completa com a terapia e 30,7% apresentaram remissão completa sem terapia. Remissão parcial com medicação foi observada em 22,2% dos pacientes e 5,8% apresentaram recorrência (> 3 lesões com duração ≥ 7 dias).

Eventos tromboembólicos venosos ocorreram em 7,9% dos pacientes, incluindo trombose venosa profunda (72,2%), embolia pulmonar (22,2%) e trombose da veia porta (5,5%). Infecção bacteriana secundária ocorreu em 62,4% dos pacientes. Hospitalização foi necessária em 55,0% dos pacientes, seja pela gravidade da doença ou por complicações infecciosas.

Dados de 15 óbitos estavam disponíveis; a infecção foi a principal causa (40,0%), seguida por complicações relacio-

Tabela 2 Comorbidades apresentadas pelos pacientes

Doenças cardiovasculares e metabólicas	77,8% (147/189)
Hipertensão arterial sistêmica	63,5% (120/189)
<i>Diabetes mellitus</i>	38,6% (73/189)
Dislipidemia	26,4% (50/189)
Osteoporose	20,6% (39/189)
Doença renal crônica	10,0% (19/189)
Insuficiência cardíaca congestiva	9,5% (18/189)
Doença arterial coronária	9,0% (17/189)
Arritmia	7,9% (15/189)
Gota	1,6% (3/189)
Doenças neurológicas e psiquiátricas	25,4% (48/189)
Doença cerebrovascular	12,2% (23/189)
Demência	9,5% (18/189)
Doença de Alzheimer	4,8% (9/189)
Demência vascular	0,5% (1/189)
Demência mista	0,5% (1/189)
Causa desconhecida	3,7% (7/189)
Depressão	6,9% (13/189)
Ansiedade	3,2% (6/189)
Epilepsia	2,6% (5/189)
Doença de Parkinson	2,6% (5/189)
Esquizofrenia	1,6% (3/189)
Transtorno intelectual	1,0% (2/189)
Transtorno afetivo bipolar	0,5% (1/189)
Transtorno de personalidade	0,5% (1/189)
Malignidades	23,3% (44/189)
Pele	7,4% (14/189)
Carcinoma basocelular	5,3% (10/189)
Carcinoma espinocelular	3,2% (6/189)
Micose fungoide	0,5% (1/189)
Não especificado	1,0% (2/189)
Próstata	3,2% (6/189)
Mama	2,6% (5/189)
Hematológico	2,6% (5/189) ^a
Oral	1,0% (2/189)
Ovário	1,0% (2/189)
Estômago	1,0% (2/189)
Reto	1,0% (2/189)
Outros	5,3% (10/189) ^b
Doenças autoimunes e inflamatórias	24,9% (47/189)
Hipotireoidismo	11,1% (21/189)
Artrite reumatoide	5,8% (11/189)
Asma	4,2% (8/189)
Psoríase	1,6% (3/189)
Lúpus eritematoso	1,0% (2/189) ^c
Rinite alérgica	1,0% (2/189)
Artrite psoriática	0,5% (1/189)
Dermatite atópica	0,5% (1/189)
Doença inflamatória intestinal	0,5% (1/189)
Vitiligo	0,5% (1/189)
Líquen escleroso	0,5% (1/189)
Outras	
Condições imunossupressoras	1,6% (3/189)
Transplante renal	0,5% (1/189)
Transplante de fígado	0,5% (1/189)
Imunodeficiência comum variável	0,5% (1/189)
Oftalmológicas	7,9% (15/189)
Cataratas	4,8% (9/189)
Glaucoma	4,2% (8/189)

Tabela 2 (Continuação)

Doenças Infecciosas	3,2% (6/189)
Hepatite B	1,0% (2/189)
Hepatite C	1,0% (2/189)
HIV	0,5% (1/189)
Tuberculose	0,5% (1/189)

^a Incluindo síndrome mielodisplásica, mieloma múltiplo, mielofibrose, linfoma e não especificado (um paciente cada).

^b Incluindo vulva, rim, laringe, fígado, pulmão, bexiga, endométrio, intestino, cérebro e não especificado (um paciente cada).

^c Incluindo um caso de lúpus eritematoso sistêmico e um caso de lúpus discoide.

Tabela 3 Principais achados laboratoriais dos casos de PB estudados

Achados histopatológicos	
Bolhas subepidérmicas	88,0% (162/184)
Espongiose eosinofílica	6,0% (11/184)
Bolhas intraepidérmicas	14,1% (26/184)
Eosinófilos (sem neutrófilos)	52,2% (96/184)
Neutrófilos (sem eosinófilos)	4,9% (9/184)
Eosinófilos e neutrófilos	35,3% (65/184)
Imunofluorescência direta	
Deposição combinada de IgG e C3 na ZMB	73,8% (135/183)
Deposição de C3 na ZMB (sem IgG)	20,8% (38/183)
Deposição de IgG na ZMB (sem C3)	5,5% (10/183)
Deposição de IgA na ZMB	9,3% (17/183)
Deposição de IgM na ZMB	6,5% (12/183)
Negatividade para IgG e C3	0,0% (0/183)
Amostragem inadequada	1,6% (3/189)
Exame não realizado	1,6% (3/189)
Imunofluorescência indireta	
Deposição de IgG na ZMB	72,7% (120/165)
Deposição de IgM na ZMB	2,7% (4/145)
Deposição de IgA na ZMB	2,7% (4/146)
Imunofluorescência indireta com técnica de salt-split skin	
IgG no lado epidérmico da divisão	81,9% (122/149)
IgG no lado epidérmico e dérmico da divisão	4,0% (6/149)
IgA no lado epidérmico da divisão	12,0% (18/150)
IgM no lado epidérmico da divisão	3,7% (2/54)
Níveis de IgE	
Acima da faixa de referência do laboratório	74,6% (47/63)
Eosinofilia	
Contagem de eosinófilos $\geq$ 500	48,7% (91/187)
Níveis de dímero D	
Acima da faixa de referência do laboratório	92,8% (26/28)

nadas a neoplasias (13,3%). A duração média da doença no momento do óbito dos pacientes foi de 37,5 meses. As principais características dos casos estudados estão descritas nas tabelas 1 a 4.

Tabela 4 Terapias utilizadas pelos pacientes durante o período de seguimento e seu estado na avaliação final

Tratamento (porcentagem de pacientes submetidos a cada terapia durante o seguimento)	
Injeção intralesional de corticosteroide	2,6% (5/189)
Tetraciclina	9,5% (18/189)
Doxiciclina	35,4% (67/189)
Dapsona	17,5% (33/189)
Corticosteroides sistêmicos	82,5% (156/189)
Metotrexato	7,4% (14/189)
Micofenolato mofetil	11,1% (21/189)
Azatioprina	4,2% (8/189)
Rituximabe	2,1% (4/189)
Plasmaférese	0,5% (1/189)
Resultado na última consulta	
Remissão completa com medicação	40,7% (77/189)
Remissão completa sem medicação	30,7% (58/189)
Remissão parcial com medicação	22,2% (42/189)
Remissão parcial sem medicação	0,5% (1/189)
Recorrência ($>$ 3 lesões com duração $\geq$ 7 dias)	5,8% (11/189)

Discussão

O PB é a dermatose bolhosa autoimune mais comum, afetando principalmente indivíduos da raça branca com mais de 70 anos, sem predileção por sexo.² Na presente série de casos, a doença afetou principalmente idosos, com média de idade de início dos sintomas de 65,7 anos, predominantemente brancos (85,2%) e com leve predominância do sexo feminino (62,4%). Como centro de referência, esta série de casos incluiu cinco casos raros de crianças com PB, o que pode ter reduzido ligeiramente a média de idade. Notavelmente, a composição étnica da amostra contrasta com os dados do Censo de 2022,³ no qual apenas 43,5% da população se autoidentificou como branca. Como este é um estudo unicêntrico, essa limitação pode ter contribuído para as diferenças observadas, refletindo características regionais e disparidades no acesso à saúde.

O tempo médio geral para o diagnóstico de PB foi de 9,3 meses, maior nas formas não bolhosas do que nas bolhosas, o que pode ocorrer porque a ausência de bolhas pode representar um desafio para os médicos no reconhecimento dessa condição.¹ É importante mencionar que os pacientes encaminhados ao centro terciário do presente estudo frequentemente apresentam histórico de múltiplas consultas em diferentes unidades de saúde, o que leva ao diagnóstico tardio. Notavelmente, 46,7% dos pacientes com PB não bolhoso desenvolveram bolhas após média de 31,6 meses, proporção maior do que a relatada anteriormente,¹ provavelmente em virtude do seguimento prolongado (média de 55,0 meses).

No presente estudo, o envolvimento da mucosa foi observado em 24,9% dos pacientes (dentro da faixa relatada de 10% a 30%),^{1,2,4} principalmente na mucosa oral, e foi associado ao PB clássico e ao aumento da gravidade da doença cutânea. O prurido foi sintoma comum, destacando a importância de considerar o PB como potencial diagnóstico

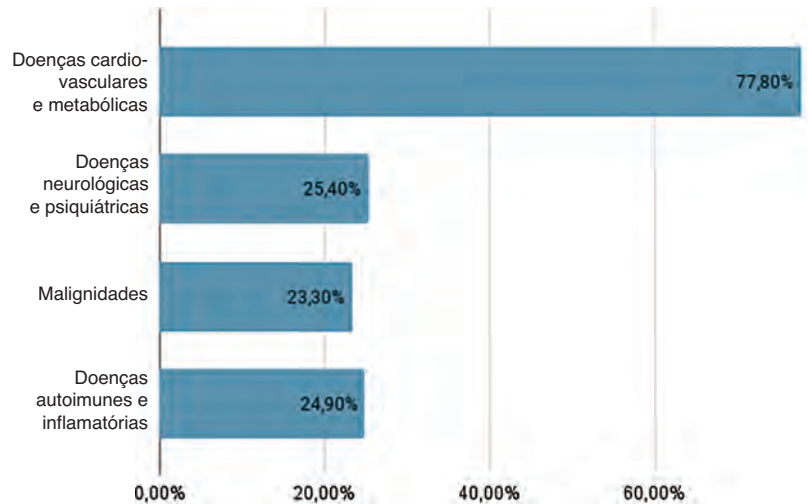


Figura 2 Gráfico mostrando a prevalência dos principais grupos de doenças apresentadas pelos pacientes.

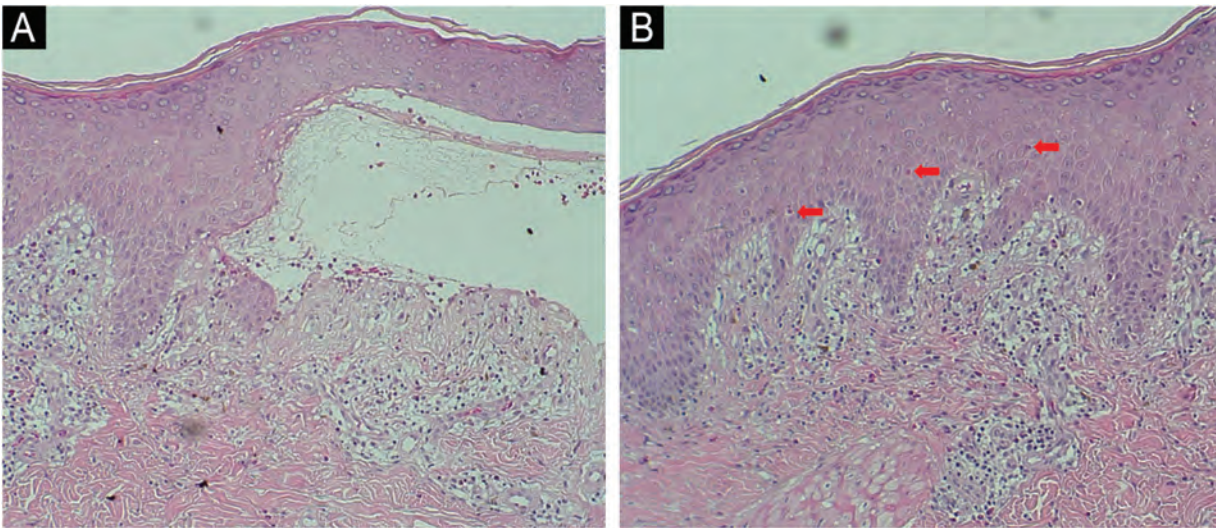


Figura 3 Biopsia de pele. (A) Achados histopatológicos de bolhas subepidérmicas com eosinófilos na forma clássica de PB (Hematoxilina & eosina, 4 ×). (B) Presença de espongiose eosinofílica (eosinófilos intraepidérmicos dentro de áreas de espongiose) em um caso de forma não bolhosa (Hematoxilina & eosina, 4 ×).

diferencial para prurido crônico em pacientes idosos.^{1,2} O PB foi uma das hipóteses diagnósticas iniciais em 85,2% dos casos; os principais diagnósticos diferenciais foram outras dermatoses bolhosas subepidérmicas.

A figura 2 apresenta a prevalência dos principais grupos de doenças entre os pacientes. Condições neurológicas e psiquiátricas estavam presentes em 25,4% dos pacientes, e estudos indicam que 26,4% a 55,8% dos pacientes com PB apresentam pelo menos uma condição neurológica.⁵ Condições cardiovasculares e metabólicas foram prevalentes em 77,8% dos pacientes, consistentes com maior prevalência de síndrome metabólica associada ao PB,⁵ contribuindo para o aumento da morbidade. A associação entre PB e malignidades permanece controversa, mas a alta taxa dessa associação (encontrada em 23,3% dos presentes casos) pode ser decorrente da prevalência de PB em faixas etárias mais avançadas.⁵ Comorbidades autoimunes e inflamatórias

estavam presentes em 24,9% dos pacientes, refletindo a natureza autoimune do PB.⁵

Recente metanálise sugeriu conexão entre certos medicamentos, como antagonistas da aldosterona, inibidores da DPP4, anticolinérgicos e dopaminérgicos, e o desenvolvimento de PB.⁶ No presente estudo, 10,6% dos pacientes estavam usando pelo menos um desses medicamentos potencialmente indutores de PB na avaliação inicial. Análises adicionais são necessárias para orientar práticas de prescrição informadas para o manejo do PB, visto que alguns desses medicamentos são essenciais para o tratamento de comorbidades.

Os achados histopatológicos mostraram principalmente bolhas subepidérmicas, frequentemente acompanhadas por eosinófilos e/ou neutrófilos, o que é consistente com os achados típicos de lesões bolhosas, enquanto lesões não bolhosas geralmente demonstram a presença de espongiose

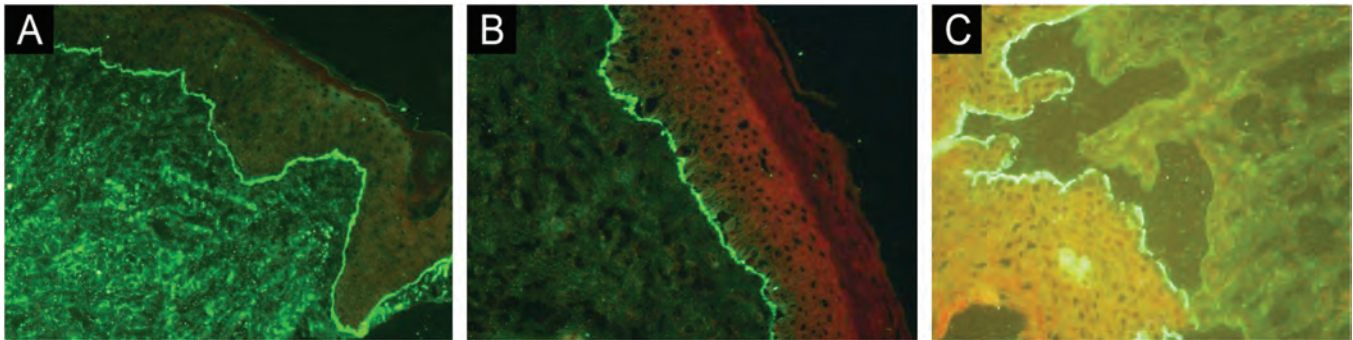


Figura 4 Achados de imunofluorescência com imunofluorescência indireta demonstrando deposição de IgG (A) e C3 (B) na zona da membrana basal, e imunofluorescência indireta com técnica de *salt-split skin* demonstrando deposição de IgG no lado epidérmico da divisão (C).

eosinofílica (fig. 3). A formação de bolhas intraepidérmicas pode ser atribuída ao fenômeno de reepitelização e também à espongiose significativa, levando à vesiculação intraepidérmica.⁷

A IFD revelou fluorescência combinada de IgG e C3 na ZMB em 73,8% dos casos, sem negatividade para ambos os marcadores, indicando a alta sensibilidade desse método. A IFI detectou depósitos de IgG ao longo da ZMB em 72,7% dos casos, enquanto a técnica SSS apresentou maior positividade, com 81,9% dos casos apresentando fluorescência de IgG no lado epidérmico – resultado esperado dada a maior sensibilidade da técnica SSS.⁸ Todas as três técnicas demonstraram baixos valores de positividade para IgA e IgM. A positividade dessas imunoglobulinas é relatada na literatura, com associações sugeridas entre a positividade de IgA e o envolvimento da mucosa.^{9–11} A figura 4 mostra os principais achados das técnicas de IFD e SSS.

Uma parcela significativa dos casos avaliados apresentou eosinofilia e níveis elevados de IgE e dímero D. Esses marcadores se correlacionam com a gravidade e a atividade do PB, servindo como importantes indicadores prognósticos.² Entretanto, a natureza retrospectiva do estudo limitou análises mais aprofundadas, visto que esses parâmetros não estavam disponíveis para todos os pacientes.

A imunossupressão é o tratamento primário para PB, com apenas 6,9% dos pacientes utilizando corticosteroides tópicos isoladamente, apesar de a literatura indicar sua eficácia para casos leves.² Corticosteroides sistêmicos foram administrados a 82,5% dos pacientes, provavelmente em virtude da maior gravidade dos casos no centro terciário do presente estudo, e apenas um paciente apresentou melhora espontânea sem qualquer tratamento. Entretanto, apesar dos desafios no tratamento de pacientes com PB, o presente estudo mostrou resultados promissores de tratamento, visto que a maioria dos pacientes estava em remissão completa na última avaliação, independentemente de ainda necessitarem ou não de medicação específica.

A taxa de hospitalização no presente estudo foi de 55,0%, em concordância com relatos anteriores de 53,0%.¹² Tromboembolia venosa ocorreu em 7,9% dos pacientes, principalmente após o início da doença, provavelmente pela desregulação imunológica induzida pelo PB, que promove o estado pró-inflamatório e aumenta o risco tromboembólico.² Além disso, 62,4% dos pacientes apresentaram pelo menos um episódio de infecção bacteriana secundária,

complicação comum e principal causa de hospitalização em pacientes com PB.¹³ Infecções, particularmente pneumonia, foram a principal causa de mortalidade, embora dados de mortalidade estivessem disponíveis para apenas 15 pacientes, o que representa uma limitação.

Conclusão

As complexidades do PB são evidentes, com diversas apresentações clínicas, doenças associadas, regimes de tratamento desafiadores e múltiplas complicações. Apesar de suas limitações, incluindo o desenho retrospectivo e achados de um único centro terciário, este estudo fornece informações cruciais sobre a natureza multifacetada do PB no contexto brasileiro, enfatizando a necessidade de abordagem abrangente para o diagnóstico, tratamento, cuidado ao paciente e prevenção de complicações.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Suporte financeiro

Nenhum.

Editor

Sílvia Alencar Marques.

Contribuição dos autores

Cecília Mirelle Almeida Honorato: Revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; análise estatística; concepção e planejamento do estudo.

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

Celina Wakisaka Maruta: 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.

Valeria Aoki: 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.

Denise Miyamoto: Revisão crítica da literatura; elaboração e redação do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; 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.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Lamberts A, Meijer JM, Jonkman MF. Nonbullous pemphigoid: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:989–95.e2.
2. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol.* 2019;94:133–46.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo 2022: Panorama; c2024 [Acesso em 23 out. 2024]. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama>.
4. Kridin K, Bergman R. Assessment of the prevalence of mucosal involvement in bullous pemphigoid. *JAMA Dermatol.* 2019;155:166–71.
5. Huttelmaier J, Benoit S, Goebeler M. Comorbidity in bullous pemphigoid: update and clinical implications. *Front Immunol.* 2023;14:1196999.
6. Liu S, De, Chen WT, Chi CC. Association between medication use and bullous pemphigoid: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020;156:891–900.
7. Hodge BD, Roach J, Reserva JL, Patel T, Googe A, Schulmeier J, et al. The spectrum of histopathologic findings in pemphigoid: avoiding diagnostic pitfalls. *J Cutan Pathol.* 2018;45:831–8.
8. Mutasim DF, Adams BB. Immunofluorescence in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:803–22, quiz 822–4.
9. Horváth B, Niedermeier A, Podstawa E, Müller R, Hunzelmann N, Kárpáti S, et al. IgA autoantibodies in the pemphigoids and linear IgA bullous dermatosis. *Exp Dermatol.* 2010;19:648–53.
10. Cozzani E, Drosera M, Parodi A, Carrozzo M, Gandolfo S, Rebora A. Frequency of IgA antibodies in pemphigus, bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid. *Acta Derm Venereol.* 2004;84:381–4.
11. Boch K, Hammers CM, Goletz S, Kamaguchi M, Ludwig RJ, Schneider SW, et al. Immunoglobulin M pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85:1486–92.
12. Lee S, Rastogi S, Hsu DY, Nardone B, Silverberg JI. Association of bullous pemphigoid and comorbid health conditions: a case-control study. *Arch Dermatol Res.* 2021;313:327–32.
13. Ren Z, Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Langan SM, Silverberg JI. Hospitalization, inpatient burden, and comorbidities associated with bullous pemphigoid in the U.S.A. *Br J Dermatol.* 2017;176:87–99.



ARTIGO ORIGINAL

Perfil clínico-demográfico, fatores agravantes, comorbidades e qualidade de vida em pacientes com rosácea: estudo multicêntrico brasileiro (GBPER: Grupo Brasileiro de Pesquisas e Estudos em Rosácea)^{☆,☆☆}



Renan Rangel Bonamigo ^{Ⓛᵇ a,b,*}, Paula Barea ^{Ⓛᵇ c}, Juliano Peruzzo ^{Ⓛᵇ a,c},
Juliana Boza ^{Ⓛᵇ a,c}, Hélio Amante Miot ^{Ⓛᵇ d}, Edileia Bagatin ^{Ⓛᵇ e},
Luiz Maurício Costa Almeida ^{Ⓛᵇ f}, Giovanni Indelicato Milano ^{Ⓛᵇ f},
Carla Wanderley Gayoso de Lima ^{Ⓛᵇ g}, Linácia Freitas Vidal ^{Ⓛᵇ g},
Fabiola Rosa Picosse ^{Ⓛᵇ e}, Bruna Manuella de Figueiredo Afonso ^{Ⓛᵇ e}
e Clivia Maria Moraes de Oliveira ^{Ⓛᵇ h}

^a Serviço de Dermatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

^b Serviço de Dermatologia, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^c Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

^d Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

^e Departamento de Dermatologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^f Clínica de Dermatologia, Santa Casa de Misericórdia Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil

^g Departamento de Promoção da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

^h Departamento de Dermatologia, Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil

Recebido em 12 de maio de 2024; aceito em 10 de setembro de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Classificação;
Dermatoses faciais;

Resumo

Fundamentos: Rosácea é a dermatose vâsculo-inflamatória crônica mais prevalente da face. Sua patogênese compreende fatores genéticos, ambientais, alterações neurovasculares e imunidade inata. Muitos fatores desencadeantes e agravantes, assim como comorbidades sistêmicas foram associadas à doença, mas há poucos estudos sobre sua epidemiologia no Brasil.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501160>

☆ Como citar este artigo: Bonamigo RR, Barea P, Peruzzo J, Boza J, Miot HA, Bagatin E, et al. Clinical-demographic profile, aggravating factors, comorbidities, and quality of life in patients with rosacea: a Brazilian multicenter study (GBPER: Brazilian Research and Studies Group on Rosacea). An Bras Dermatol. 2025;100:501160.

☆☆ Trabalho realizado na Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil; Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil; Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil; Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil; Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil; Universidade Federal do Pará, Belém, PA Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: rrbonamigo@hcpa.edu.br (R.R. Bonamigo).

Epidemiologia;
Erupções
acneiformes;
Rosácea

Objetivos: Descrever o perfil de pacientes com rosácea atendidos em centros de referência, bem como investigar a presença de comorbidades, aspectos alimentares, fatores de piora e qualidade de vida.

Métodos: Estudo transversal e multicêntrico brasileiro. Foram avaliados dados clínico-demográficos, gravidade da doença, fatores desencadeantes e/ou agravantes, dieta, comorbidades e impacto na qualidade de vida.

Resultados: Foram incluídos 258 pacientes, predominando mulheres, entre 35 e 65 anos e os fototipos III, IV e II. O quadro clínico variou de leve a moderado em 89% dos casos e a qualidade de vida foi razoavelmente a pouco afetada em 58% dos casos. Fatores agravantes da rosácea foram referidos por 96% dos pacientes, sendo exposições climáticas, bebidas alcoólicas e alterações emocionais os mais frequentes. Entre os alimentos mencionados como agravantes (28%), pimenta, outros condimentos e bebidas quentes foram os mais referidos. Comorbidades foram relatadas por 89% dos participantes, com destaque para as doenças endócrinas (48%), psiquiátricas (35%), cardiovasculares (31%) e gastrintestinais (28%).

Limitações do estudo: Estudo não controlado, incluindo pacientes sob tratamento dermatológico.

Conclusões: Este estudo permitiu estabelecer que o perfil do paciente brasileiro com rosácea corrobora com o descrito na literatura, no qual é relevante a presença da doença em fototipos mais altos. Pimenta e outros condimentos e bebidas quentes foram agravantes importantes, e a presença de comorbidades variadas foi referida pela maioria 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/>).

Fundamentos

Rosácea é dermatose inflamatória crônica da pele, que afeta principalmente regiões centrais da face (malares, nariz, olhos, mento e fronte). Acomete preferencialmente mulheres, de pele clara, entre 20 e 50 anos, ainda que crianças possam ser afetadas.¹ A prevalência da doença difere entre os países pesquisados e de acordo com as composições étnicas, variando de 1% a mais de 20% dos adultos.²⁻⁴ No Brasil não há estudos de base populacional; uma pesquisa recente realizada em 13 ambulatórios de Dermatologia estimou prevalência de 13%, entre pacientes adultos dermatológicos.⁵ Apesar de mais comum entre mulheres, os homens evoluem mais frequentemente para formas mais graves da doença, especialmente os fimas.⁶

Clinicamente, caracteriza-se por eritema facial persistente com ou sem edema, pápulas, pústulas, episódios recorrentes de eritema transitório (*flushing*), telangiectasias e fimas.^{1,7} Acredita-se que metade dos pacientes apresente comprometimento ocular, porém as queixas oftalmológicas são frequentemente subestimadas.⁸

O diagnóstico da rosácea é clínico, não demandando exames laboratoriais. O exame anatomopatológico eventualmente pode ser útil para afastar outras doenças. Diversos sistemas diagnósticos foram propostos; contudo, o mais utilizado é a proposta do painel *Global Rosacea Consensus* (ROSCO), com critérios estabelecidos com base no fenótipo da doença.⁹⁻¹²

Rosácea afeta negativamente a qualidade de vida em função da sua cronicidade, sintomas irritativos, evolução em surtos e por afetar a face. Pode ser causa de constrangimento, ansiedade, baixa autoestima, prejuízo nas relações profissionais e até dificuldade de emprego.¹³⁻¹⁵

Sua patogênese é complexa e ainda não completamente compreendida, incluindo predisposição genética e outros fatores intrínsecos e extrínsecos relacionados ao fenótipo da doença.¹⁶ A participação dos microbiomas cutâneos (p. ex.,

maior colonização pelo ácaro *Demodex* sp.) e gastrintestinal ganharam importância recente.¹⁷ A associação da dieta com a rosácea é controversa; alguns alimentos podem causar exacerbação ou possível proteção por meio da regulação do microbioma intestinal.^{18,19}

Há desregulação neurovascular que pode estar relacionada à ocorrência do *flushing*. Mediadores sugeridos como marcadores desse mecanismo incluem o fator de crescimento vascular endotelial ou (VEGF, do inglês *vascular endothelial growth factor*) e o CD 31.²⁰ A radiação ultravioleta (RUV) pode induzir o aumento do VEGF cutâneo, exacerbando a rosácea.²¹

A participação da imunidade inata é evidenciada pela maior expressão do peptídeo antimicrobiano (AMP, do inglês *antimicrobial peptide*), da família das catelicidinas, do 37-amino-acid peptide (LL-37), a enzima que o ativa – uma serina-protease da família das calicreínas – produzida pelos queratinócitos, e do receptor *Toll-Like-2* (TRL-2) nas lesões cutâneas.^{10,20-26}

Ademais, a pele da face em pacientes com rosácea é muito sensível, com alterações da barreira cutânea que favorecem a inflamação.^{27,28}

Diversos fatores são referidos como desencadeantes ou exacerbadores da rosácea, como estresse, climas quente ou frio, vento, radiação solar, ingestão de bebidas quentes, bebidas alcoólicas, chá, café, comidas apimentadas e fumo.²⁹

A rosácea tem sido associada a diversas comorbidades sistêmicas: neurológicas, psiquiátricas, gastrintestinais e cardiovasculares.^{29,30} Sua associação com síndrome metabólica pode ser resultante do aumento das catelicidinas, citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo sistêmico.³¹

Apesar da relevância, não existem dados brasileiros amplos sobre diferentes aspectos do perfil dos pacientes com rosácea. Os raros estudos incluem poucas variáveis; tampouco, há publicações com investigação de comorbi-

dades associadas, hábitos alimentares e o impacto dessa doença na qualidade de vida.^{5,32}

Este estudo objetivou descrever o perfil clínico e demográfico de pacientes com rosácea, assim como investigar comorbidades, hábitos alimentares, percepção de fatores de piora e o impacto da doença na qualidade de vida, em amostras providas de diferentes regiões do Brasil.

Métodos

Estudo transversal, descritivo, multicêntrico, realizado nos Serviços de Dermatologia (todos credenciados pela Sociedade Brasileira de Dermatologia), pelo Grupo Brasileiro de Pesquisas e Estudos em Rosácea, das seguintes instituições do Brasil: Universidade Federal do Rio Grande do Sul/Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Universidade Federal de São Paulo; Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista; Santa Casa de Belo Horizonte, Universidade Federal da Paraíba e Universidade Federal do Pará, entre março de 2022 e setembro de 2023. A pesquisa foi aprovada pelos Comitês de Ética e Pesquisa de cada centro.

Os critérios de inclusão foram: pacientes adultos com diagnóstico de rosácea realizado por dermatologistas titulados. O critério de exclusão utilizado foi a presença de outras dermatoses da face (que não a rosácea) que impedissem uma correta avaliação clínica no momento da consulta.

Os cálculos para definição do tamanho da amostra foram realizados com o programa WINPEPI 11.65[®]. Para estimar a frequência de comorbidades de 80% em pacientes com rosácea, com margem de erro de 5 pontos percentuais (diferença aceitável = 0,05) e nível de confiança de 95%, eram necessários 246 participantes no estudo.

Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os participantes responderam aos instrumentos de coleta de dados: questionário de dados clínicos, incluindo o índice de massa corporal (IMC), demográficos e de comorbidades, questionário sobre fatores agravantes da rosácea, questionário alimentar com foco nos fatores desencadeantes da rosácea e questionário de qualidade de vida traduzido e validado para o português do Brasil (RosaQoL-BR).³³

O RosaQoL-BR é composto por 21 questões relacionadas a três domínios, que explicam a maneira como a rosácea afeta a qualidade de vida dos pacientes e se relacionam com a gravidade reportada pelos pacientes: sintomas, emoção e função. O resultado é baseado na média das respostas ("nunca – 1", "raramente – 2", "às vezes – 3", "frequentemente – 4" ou "sempre – 5") relacionadas a cada domínio, além da avaliação global. O escore final de cada domínio pode variar, portanto, de 1 a 5, e o valor final é o somatório das médias de cada pergunta.³³ O questionário RosaQoL-BR é de autoperenchimento.

Todos os participantes foram classificados conforme as características e gravidade da rosácea por meio do Escore da Gravidade da Rosácea pela Avaliação Global do Investigador (IGA-RSS, do inglês *Investigator Global Assessment of Rosacea Severity Score*), com os seguintes parâmetros: IGA-0: ausente (rosácea quase ausente – ausência de pápulas e/ou pústulas, eritema ausente ou residual, grau leve de telangiectasias pode estar presente), IGA-1: mínima (raras pápulas ou pústulas, eritema residual e telangiectasias podem estar

presentes), IGA-2: leve (algumas pápulas e/ou pústulas, leve eritema e grau leve ou moderado de telangiectasias), IGA-3: leve a moderada (número distinto de pápulas e/ou pústulas, eritema e telangiectasias de grau leve a moderado), IGA-4: moderada (número pronunciado de pápulas e pústulas, eritema e grau moderado de telangiectasias), IGA-5: moderada a grave (muitas pápulas e/ou pústulas, ocasionalmente com grandes lesões inflamatórias, moderado eritema e grau moderado de telangiectasias), IGA-6: grave (numerosas pápulas e pústulas, ocasionalmente com áreas de inflamação confluentes, eritema e grau grave de telangiectasias).³⁴

A avaliação clínica da rosácea, a partir do Escore Clínico da Rosácea (RCS, do inglês *Rosacea Clinical Scorecard*), inclui a sua classificação em ausente, leve, moderada ou grave por meio das características primárias (*flushing*, eritema persistente, pápulas e pústulas, telangiectasias), características secundárias (queimação ou ardência, placas, aparência ressecada, edema, manifestação ocular, manifestação periférica, alterações fimatosas ou granulomatosas) e a classificação "ausente", "leve", "moderado" ou "grave" para os subtipos: eritematotelangiectásica, papulopustulosa, fimatosa, ocular e avaliação global.³⁵

Para análise estatística foram utilizados a descrição das variáveis numéricas, com média e desvio padrão e, para os dados categóricos, o valor absoluto e o cálculo do percentual em relação ao total da amostra. A consistência interna do questionário RosaQoL foi avaliada pelo coeficiente alfa de Cronbach, considerando-se adequado se $\alpha > 0,8$.

Resultados

Foram avaliados 258 pacientes com diagnóstico de rosácea; os principais dados demográficos estão dispostos na tabela 1. Houve predomínio de participantes do sexo feminino (2,3 vezes), da faixa etária entre 35 e 65 anos, com fototipos II a IV (95%), com sobrepeso e obesidade (67,3%), de ascendência europeia (83%) e com histórico familiar de rosácea (32%).

Destaca-se a alta prevalência do uso de anti-hipertensivos (31%), antidepressivos (19%), antidiabéticos (17%) e hipolipemiantes (15%). O tempo de evolução da doença foi muito variável (de três meses a 45 anos, com média de 11 anos). Além de intervenções tópicas, 30% já haviam utilizado tratamentos orais como tetraciclina e isotretinoína.

Segundo a escala IGA-RSS, 83% dos casos apresentavam grau leve a moderado de rosácea. O escore clínico (RCS) identificou *flushing* em 84% dos casos, sensação de ardência em 69%, pápulas e pústulas em 73%, fimas em 22%, e formas oculares em 41%. Segundo a avaliação do paciente, 89% classificaram a atividade da doença como leve a moderada. Os demais elementos clínicos da amostra como a avaliação da gravidade da rosácea e características da rosácea avaliadas pelo investigador e pelos pacientes estão demonstrados na tabela 2.

Os resultados dos escores médios dos domínios medidos pelo RosaQoL (consistência interna definida pelo coeficiente alfa de Cronbach foi $\alpha > 0,8$), autopercepção da gravidade da rosácea e autopercepção do impacto na qualidade de vida

Tabela 1 Principais características demográficas dos participantes com rosácea (n = 258)

Variáveis	Valores
Idade (anos) ^a	51,3 ± 14,4
Índice de massa corporal (kg/m ²) ^a	26,9 ± 5,7
Sobrepeso (IMC > 25 < 30 kg/m ²) ^b	100 (39,21%)
Obesidade (IMC ≥ 30 kg/m ²) ^b	72 (27,9%)
Tempo para o diagnóstico (anos) ^a	8,0 ± 8,6
Tempo total de doença (anos) ^a	11,1 ± 9,2
Sexo ^b	
Feminino	179 (69,4%)
Masculino	79 (30,6%)
Fototipo ^b	
I	7 (2,7%)
II	61 (23,7%)
III	119 (46,3%)
IV	66 (25,7%)
V	4 (1,6%)
Ascendência autorreferida ^b	
Europeia	215 (83,3%)
Afro-americana	18 (7,0%)
Oriental-asiática	2 (0,8%)
Indígena	23 (8,9%)
Escolaridade ^b	
Não frequentou	4 (1,6%)
Ensino infantil	25 (9,7%)
Ensino fundamental	50 (19,4%)
Ensino médio	61 (23,6%)
Ensino superior	118 (45,7%)
História familiar de rosácea ^b	83 (32,3%)
Medicamentos em uso ^b	185 (71,7%)
Anti-hipertensivos	80 (31,0%)
Antidepressivos	50 (19,4%)
Antidiabéticos	45 (17,4%)
Hipolipemiantes	38 (14,8%)
Levotiroxina	29 (11,3%)
Anticoncepcionais orais	25 (9,7%)
Inibidor de bomba de prótons	22 (8,6%)
Antiagregantes plaquetários	10 (3,9%)
Vasodilatadores	7 (2,7%)
Outros ^c	87 (47%)
Tratamentos usados para rosácea ^b	
Tópico	167 (64,7%)
Ácido azelaico	82 (31,8%)
Ivermectina	91 (35,3%)
Metronidazol	87 (33,7%)
Oral	78 (30,2%)
Ciclinas	71 (27,5%)
Isotretinoína	19 (7,4%)
Laser/luz pulsada	55 (21,3%)

^a Média e desvio padrão.^b Valores absolutos e percentuais.^c Medicamentos com menos de 2% de frequência.**Tabela 2** Avaliação clínica da rosácea através do Investigator Global Assessment of Rosacea Severity Score (IGA-RSS) e Rosacea Clinical Scorecard (RCS) (n = 258)

Escores de avaliação clínica (investigador)	Categorias	n (%)
IGA-RSS	1	73 (29,4%)
	2	97 (39,1%)
	3	45 (18,1%)
	4	25 (10,1%)
	5	7 (2,8%)
	6	1 (0,4%)
RCS		
Flushing	Ausente	42 (16,3%)
	Leve	100 (38,8%)
	Moderado	93 (36,0%)
	Intenso	23 (8,9%)
Eritema	Ausente	67 (26%)
	Leve	122 (47,3%)
	Moderado	65 (25,2%)
	Intenso	4 (1,6%)
Pápulas e pústulas	Ausente	91 (35,3%)
	Leve	121 (46,9%)
	Moderado	43 (16,7%)
	Intenso	3 (1,2%)
Telangiectasias	Ausente	34 (13,2%)
	Leve	146 (56,6%)
	Moderado	71 (27,5%)
	Intenso	7 (2,7%)
Queimação ou ardência	Ausente	81 (31,4%)
	Leve	83 (32,2%)
	Moderado	73 (28,3%)
	Intenso	21 (8,1%)
Placas	Ausente	219 (84,9%)
	Leve	22 (8,5%)
	Moderado	14 (5,4%)
	Intenso	3 (1,2%)
Aparência ressecada	Ausente	148 (57,4%)
	Leve	68 (26,4%)
	Moderado	40 (15,5%)
	Intenso	2 (0,8%)
Edema	Ausente	224 (87,2%)
	Leve	26 (10,1%)
	Moderado	5 (1,9%)
	Intenso	2 (0,8%)
Ocular	Ausente	151 (58,5%)
	Leve	76 (29,5%)
	Moderado	24 (9,3%)
	Intenso	7 (2,7%)
Periférica (extrafacial)	Não	233 (90,7%)
	Cervical	12 (4,7%)
	Pré auricular	1 (0,4%)
	Dorso	1 (0,4%)
	Couro cabeludo	3 (1,2%)
	Tórax	7 (2,7%)
	anterior/colo	
Alterações fimatosas	Ausente	200 (77,5%)
	Leve	23 (8,9%)
	Moderado	27 (10,5%)
	Intenso	8 (3,1%)

Tabela 2 (Continuação)

Escores de avaliação clínica (investigador)	Categorias	n (%)
Alterações compatíveis com rosácea granulomatosa	Ausente	238 (92,2%)
	Leve	8 (3,1%)
	Moderado	11 (4,3%)
	Intenso	1 (0,4%)
Eritemato-telangiectásica	Ausente	14 (5,4%)
	Leve	146 (56,6%)
	Moderado	89 (34,5%)
	Intenso	9 (3,5%)
Papulopustular	Ausente	96 (37,2%)
	Leve	119 (46,1%)
	Moderado	40 (15,5%)
	Intenso	3 (1,2%)
Fimatosa	Ausente	197 (76,4%)
	Leve	26 (10,1%)
	Moderado	27 (10,5%)
	Intenso	8 (3,1%)
Ocular	Ausente	157 (60,9%)
	Leve	70 (27,1%)
	Moderado	23 (8,9%)
	Intenso	8 (3,1%)
Avaliação global do paciente	Ausente	8 (3,1%)
	Leve	129 (50,0%)
	Moderado	100 (38,8%)
	Intenso	21 (8,1%)

* Resultados apresentados em valores absolutos e percentuais.

causado pela doença são apresentados na tabela 3. O domínio da qualidade de vida mais afetado foi o de sintomas. De maneira geral, 75% dos participantes consideraram a rosácea como boa e regular nas últimas quatro semanas, e 58% consideraram que a rosácea interferia pouco ou razoavelmente na sua qualidade de vida.

Fatores agravantes da rosácea foram indicados por 96% dos casos com predominância da exposição ambiental, das condições emocionais e do exercício físico. Os alimentos foram referidos como fator agravante por 72 (27,9%) dos participantes, sendo a pimenta e outros condimentos e as bebidas quentes os mais citados (tabela 4).

Determinados alimentos tradicionalmente reconhecidos como agravantes foram investigados quanto à frequência de consumo, e os seguintes eram consumidos diariamente pelos pacientes deste estudo: café quente (79,1%), leite e derivados (72,9%), tomate (54,3%), frutas cítricas (50,4%), gordura vegetal (44,5%), chocolate (19%), vinagre (11,6%), gengibre (7,4%) e pimenta (6,2%).

Tabagismo ativo foi relatado por 8% dos pacientes e etilismo por 5%. Comorbidades foram identificadas em 89,1% dos participantes (tabela 5), com destaque às doenças gastrointestinais, endocrinológicas, cardiovasculares e psiquiátricas.

Discussão

A característica multiétnica e as variabilidades culturais e climáticas do Brasil demandam estudos com amostra representativa de diferentes regiões para uma compreensão mais

Tabela 3 Qualidade de vida nos participantes com rosácea, segundo o instrumento RosaQoL, autopercepção da gravidade da rosácea, e autopercepção da qualidade de vida infligida pela doença (n = 258)

Variáveis	Valores
Domínios ^a	
Sintoma	2,9 ± 0,8
Emoção	2,7 ± 1,1
Função	2,1 ± 1,0
Geral	2,6 ± 0,8
Como está sua rosácea nas últimas quatro semanas? ^b	
Ruim	37 (14,5%)
Regular	110 (43,3%)
Boa	80 (31,3%)
Muito boa	18 (7,0%)
Excelente	11 (4,3%)
Quanto sua rosácea influencia na sua qualidade de vida? ^b	
Nada	48 (18,7%)
Pouco	82 (31,9%)
Razoavelmente	68 (26,5%)
Muito	46 (17,9%)
Muitíssimo	13 (5,1%)

^a Resultados apresentados em média e desvio padrão.

^b e frequências absoluta e percentuais.

adequada das características de suas dermatoses, a fim de melhorar a percepção da doença e aprimorar sua abordagem terapêutica. Existem dados nacionais de prevalência da rosácea com resultados distintos, o que pode refletir justamente esta variação entre as regiões: em estudo conduzido no sul do país, evidenciou-se maior prevalência de rosácea em mulheres com idade entre 40 e 50 anos,³² enquanto em outro a faixa etária mais acometida foi entre 60 e 79 anos, e a menos acometida abaixo de 30 anos.⁵ Em outras pesquisas, não brasileiras, observou-se o predomínio em mulheres com faixa etária variável entre 30 e 60 anos, podendo ainda acometer crianças e idosos.^{2,9,35} Foram encontrados também relatos que homens evoluem para formas mais graves, por possível mediação da atividade androgênica.^{6,36} Ainda, um estudo evidenciou maior prevalência no sexo feminino em pacientes até os 49 anos, mas, entre 50 e 70 anos, a prevalência foi maior em homens.³⁷

Nesta investigação, conforme mencionado na tabela 1, constatou-se elevado predomínio da rosácea entre as mulheres (69,4%). Uma diferença adicional entre os sexos neste estudo em relação a outros pode ter ocorrido pela tendência de as mulheres buscarem atendimento médico com maior frequência.^{9,35,38} Além disso, foi identificada ampla faixa etária acometida, incluindo casos de rosácea em indivíduos acima dos 60 anos.

Existe consenso de que a rosácea predomina em pessoas com fototipos mais baixos (I e II) de acordo com a classificação de Fitzpatrick,^{36,39} embora existam relatos da doença em população com fototipos mais altos.^{35,36,40} Nossos resultados mostraram que quase a metade da população estudada era do fototipo III, seguido pelos fototipos IV e II. A doença nos fototipos I e V foi pouco observada. Estes dados demonstram uma particularidade da doença no Brasil, o que

Tabela 4 Fatores agravantes referidos pelos participantes com rosácea (n = 258)

Fatores ^a	Valores – n (%)
Exposição solar	196 (76,0%)
Alterações emocionais	169 (65,5%)
Calor	160 (62,0%)
Exercício físico	115 (44,6%)
Álcool	110 (42,6%)
Vento	66 (25,6%)
Alimentos	72 (27,9%)
Pimenta	39 (54,16%) ^b
Outros condimentos	9 (12,5%) ^b
Alimentos/bebidas quentes	6 (8,3%) ^b
Derivados do leite	6 (8,3%) ^b
Chocolate	6 (8,3%) ^b
Café	5 (6,9%) ^b
Vinho	4 (5,6%) ^b
Gorduras/frituras	4 (5,6%) ^b
Leite	4 (5,6%) ^b
Açúcar	4 (5,6%) ^b
Doces	3 (4,2%) ^b
Embutidos-conservantes	3 (4,2%) ^b
Crustáceos	3 (4,2%) ^b
Extrato de tomate/tomate	2 (2,8%) ^b
Maionese	2 (2,8%) ^b
Ketchup	2 (2,8%) ^b
Gengibre	2 (2,8%) ^b
Canela	2 (2,8%) ^b
Outros	14 (19,4%) ^b
Nenhum fator agravante citado	10 (3,9%)

^a Pode haver mais de um fator para cada paciente.

^b Percentagem referente aos 72 casos que referiram agravo por alimento.

pode estar relacionado à composição étnica da população brasileira. Ressalta-se que a suspeição da rosácea é mais difícil em peles mais escuras, levando ao diagnóstico tardio.

A rosácea é mais frequentemente descrita em países europeus, em particular, do norte.³⁶ A maioria (83,3%) dos nossos pacientes era de ascendência europeia, corroborando achados de estudos brasileiros prévios.^{5,32,41}

Quanto à ocupação dos pacientes, houve ampla diversidade de profissões e não houve associação no que concerne à prevalência de rosácea nas profissões reportadas.

Quanto ao nível de escolaridade, identificou-se que 45,7% dos participantes da pesquisa tinham ensino superior completo e 23,6% ensino médio completo. Não foi possível comparar este achado pois, até o momento, não é reportado na literatura sobre rosácea. Importante ressaltar que no Brasil há destaque para a presença de mulheres brancas adultas no ensino superior, o que apresenta interface provável com este nível de escolaridade elevado encontrado na amostra.⁴²

Evidenciamos somente 8,1% de tabagistas na população estudada. A associação inversa entre rosácea e tabagismo é controversa. Alguns autores afirmam que o tabagismo ativo pode ser fator protetor para rosácea.^{5,43} Há relatos de que a nicotina pode desempenhar papel anti-inflamatório^{43,44} e promover vasoconstrição na pele.^{45,46}

Tabela 5 Relatos de comorbidades referidos pelos participantes da pesquisa (n = 258)

Comorbidades	n (%)
<i>Condição gastrointestinal</i>	71 (27,5%)
Doença de Crohn/RCU	6 (2,3%)
Doença do refluxo gastroesofágico	32 (12,4%)
Gastrite/úlcera gástrica	40 (15,5%)
Pancreatite	1 (0,4%)
Cirurgia bariátrica	1 (0,4%)
Intolerância à lactose	5 (1,9%)
Síndrome do intestino irritável	5 (1,9%)
Colite	1 (0,4%)
Diverticulite	1 (0,4%)
Hérnia gástrica	1 (0,4%)
<i>Doença neurológica</i>	46 (17,8%)
Acidente vascular encefálico	6 (2,3%)
Enxaqueca	39 (15,1%)
Outra doença neurológica	3 (1,2%)
<i>Doença psiquiátrica</i>	89 (34,5%)
Depressão	46 (17,9%)
Ansiedade	67 (26,1%)
Fobia social	1 (0,4%)
TOC	1 (0,4%)
Síndrome do pânico	1 (0,4%)
Insônia	2 (0,8%)
<i>Doença autoimune</i>	38 (14,8%)
Psoríase	14 (5,4%)
Lúpus eritematoso	6 (2,3%)
Alopecia frontal fibrosante	4 (1,6%)
Artrite reumatoide	3 (1,2%)
Vitiligo	2 (0,8%)
Esclerodermia ou esclerose sistêmica	2 (0,8%)
Doença de Hashimoto	4 (1,5%)
Púrpura e hidradenite	1 (0,4%)
Púrpura	1 (0,4%)
Pênfigo foliáceo	1 (0,4%)
Mielite transversa	1 (0,4%)
Lúpus, esclerodermia e dermatomiosite	1 (0,4%)
<i>Doença infecciosa</i>	12 (4,7%)
HIV/AIDS	4 (1,5%)
Hepatite B	3 (1,2%)
Doença de Chagas	1 (0,4%)
Hanseníase	1 (0,4%)
ITU de repetição	1 (0,4%)
Tuberculose latente	1 (0,4%)
Cromoblastomicose	1 (0,4%)
<i>Doença neoplásica</i>	40 (15,6%)
CBC/CEC cutâneo	23 (8,91%)
NIC 3	1 (0,4%)
Melanoma	7 (2,7%)
Laringe	1 (0,4%)
Tireoide	3 (1,16%)
Mama	5 (1,9%)
Teratoma ovário	1 (0,4%)
Intestino/reto	1 (0,4%)
Próstata	2 (0,8%)
Endométrio	1 (0,4%)
Leucemia	1 (0,4%)

Tabela 5 (Continuação)

Comorbidades	n (%)
Doenças cardiovasculares	81 (31,4%)
Hipertensão arterial	77 (29,8%)
Infarto agudo do miocárdio	3 (1,2%)
Dislipidemia	40 (15,5%)
Arritmia/fibrilação atrial	7 (2,7%)
Cardiomegalia	1 (0,4%)
Insuficiência cardíaca	1 (0,4%)
Trombose venosa	2 (0,8%)
Doença endócrina	123 (47,7%)
Diabetes mellitus	42 (16,3%)
Nódulo de tireoide	3 (1,2%)
Hipotireoidismo	18 (7%)
Resistência à insulina	3 (1,2%)
Osteoporose	1 (0,4%)
Obesidade	61 (23,6%)
Síndrome metabólica	42 (16,3%)
Doença hepática	26 (10,07%)
Esteatose	22 (8,5%)
Trombose hepática	1 (0,4%)
Cirrose após hepatite	1 (0,4%)
Hepatite medicamentosa	1 (0,4%)
Transplante hepático	1 (0,4%)
Doença urológica	21 (8,1%)
Litíase renal	15 (5,8%)
Glomerulonefrite – transplante	1 (0,4%)
Hiperplasia prostática	2 (0,8%)
Nefrite infância	1 (0,4%)
Cisto renal	1 (0,4%)
Pielonefrite	1 (0,4%)

RCU, retocolite ulcerativa; TOC, transtorno obsessivo-compulsivo; HIV/AIDS, vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida; ITU, infecção do trato urinário; CBC/CEC, carcinoma basocelular/carcinoma espinocelular; NIC, neoplasia intraepitelial cervical.

No presente estudo, 95% dos indivíduos não eram etilistas; porém, entre os mesmos, 42,6% associaram ingestão de álcool à exacerbação da rosácea. Embora seja relacionado principalmente ao *flushing*, a associação entre bebidas alcoólicas e desencadeamento da rosácea permanece controversa na literatura.^{29,32,47,48} Estudo realizado com 82.737 mulheres norte-americanas acompanhadas por 14 anos, com 4.948 casos de rosácea, mostrou que a maior ingestão de álcool foi associada ao risco aumentado da doença comparado a pacientes que nunca ingeriram bebidas alcoólicas.⁴⁷ Uma metanálise recente concluiu que o consumo de álcool não é fator de risco para rosácea; porém, na análise de subgrupos, foi observado maior risco para a forma fimatosa.⁴⁸ Outro estudo mostrou que o uso de bebidas alcoólicas aumentou o risco de rosácea, porém apenas com o consumo elevado por semana.²

Acerca de informações sobre altura, peso e IMC, há poucos dados sobre pacientes com rosácea na literatura.⁴⁴ Na presente investigação, constatou-se que o peso médio foi de 73,5 kg $\pm$ 15,21; a altura média de 1,65 m $\pm$ 0,1, e o IMC médio foi de 26,87 kg/m² $\pm$ 5,67. Além disso, 39,21% dos

participantes foram classificados com sobrepeso e 28,23% mostravam algum grau de obesidade. O risco aumentado de rosácea em pacientes com obesidade já havia sido descrito, com taxa de risco de 1,48 em pacientes com IMC $\geq$ 35,0 quando comparados àqueles com IMC entre 21,0 e 22,9 kg/m².⁴⁹

O histórico familiar de rosácea ocorreu em 1/3 dos casos, corroborando o papel de fatores genéticos (ainda a serem mais bem compreendidos) e ambientais já relatados.^{16,20,25} Estudo com gêmeos idênticos e fraternos mostrou participação genética de 46% nas manifestações de rosácea.⁵⁰

A evolução da doença teve período médio de 11 anos, e o período médio de tempo até o diagnóstico foi de oito anos. Existem vários fatores que podem atrasar o diagnóstico da rosácea, tais como dificuldade de acesso do paciente ao serviço terciário de saúde, sobreposição de sintomas com outras dermatoses e complexidade do diagnóstico em peles mais escuras pela dificuldade na visualização de manifestações vasculares, como eritema e telangiectasias. Destaca-se que na população deste estudo 27% dos indivíduos eram dos fototipos IV e V, o que poderia ser considerado fator para o diagnóstico mais tardio.

O relato de uso de medicamentos sistêmicos para tratamento de outras doenças apresentou prevalência elevada, particularmente os anti-hipertensivos. Existem relatos contraditórios de piora ou desencadeamento da rosácea pelo uso de bloqueadores de canais de cálcio, que deveriam ser evitados, e discute-se o risco diminuído entre pacientes em uso de betabloqueadores.⁵¹⁻⁵³

O relato do uso de antidepressivos foi evidenciado em cerca de 20% dos indivíduos, e a relação entre rosácea e distúrbios psiquiátricos, especialmente ansiedade e depressão, é frequentemente relatada.^{14,15} Observou-se discrepância entre a gravidade da rosácea e o impacto na qualidade de vida, uma vez que a doença era moderada ou grave em 46,8% dos participantes e apenas 23% relataram influência negativa na qualidade de vida. Uma consideração relevante é a abordagem transversal deste estudo. Muitos pacientes estavam sob tratamento, o que impacta positivamente na percepção de qualidade de vida. Sabe-se que o tratamento dermatológico interfere nessa avaliação, melhorando os resultados,⁵⁴ dificultando conclusões sobre a verdadeira extensão do impacto da doença. Essa dissociação entre a gravidade e qualidade de vida já foi relatada,¹⁴ uma vez que pacientes com formas leves podem ter impacto relevante quando não tratados.

Quanto aos tratamentos, os medicamentos tópicos foram citados por 64,7% dos pacientes e os sistêmicos por 30,2%. Os princípios ativos estavam de acordo com as recomendações de diretrizes terapêuticas para rosácea.^{41,55,56}

Os dados relacionados às características demográficas dos participantes deste podem ser consultados na tabela 1.

A frequência das manifestações clínicas da rosácea observadas foram semelhantes às descritas em uma metanálise,⁵⁷ com exceção das alterações fimatosas e oculares, que foram mais prevalentes no presente estudo (tabela 2).

Sintomas subjetivos como queimação ou ardor podem ter impacto negativo na qualidade de vida, além de representar instrumento auxiliar para o diagnóstico.⁵⁸ A frequência desse sintoma costuma ser subavaliada na prática clínica, pela dificuldade em mensurá-lo. Observamos uma

frequência elevada, particularmente com intensidade leve ou moderada, tal como em estudo prévio.⁵⁸

A inflamação crônica da rosácea foi associada a múltiplas comorbidades, incluindo doenças cardiovasculares, psiquiátricas, neurodegenerativas, gastrointestinais, neurológicas, oncológicas, endocrinológicas e autoimunes. A extensão, o significado clínico e as repercussões dessas associações não estão completamente elucidadas.^{59,60} Em nossa casuística, 27,5% dos pacientes relataram alguma doença gastrointestinal. Essa associação deve ser valorizada pelos médicos para o diagnóstico precoce e implicações terapêuticas.⁶¹⁻⁶³

A desregulação neurovascular e a inflamação crônica podem explicar a associação entre rosácea e cefaleia, particularmente enxaqueca.⁶⁴ A maioria dos pacientes portadores de rosácea e cefaleia apresenta o subtipo eritematotelangiectásico e, além do *flushing* ou eritema transitório, eritema persistente e telangiectasias característicos do quadro cutâneo, fotofobia e fonofobia são comuns. Um estudo mostrou que 15% dos pacientes com rosácea apresentavam enxaqueca, e o risco pareceu maior nos homens.⁶⁵ Ao contrário, nosso estudo demonstrou maior prevalência de enxaqueca em mulheres, contabilizando 17,9%, enquanto a prevalência nos homens foi de 8,9%.

Apesar de haver descrição de risco aumentado de doenças neurodegenerativas nos pacientes com rosácea, particularmente doença de Parkinson e demência, como a doença de Alzheimer,⁶⁶ nossos dados não evidenciaram essas condições. O risco do desenvolvimento de sintomas psiquiátricos é 1,6 a duas vezes maior nos pacientes com rosácea quando comparados aos controles, possivelmente pelos mecanismos compartilhados envolvendo o sistema neuroimunocutâneo.^{14,15,66,67} Nossos achados estão de acordo com essa observação, pois foram detectadas doenças psiquiátricas em 34,5% dos indivíduos, particularmente ansiedade e depressão.

Em relação às doenças oncológicas, a literatura revela que a rosácea está associada ao aumento do risco de câncer de pele não melanoma (CPNM), glioma e câncer de mama.^{66,68} Em nossa população foram detectados 23 (8,9%) pacientes com CPNM; entretanto, pele clara e ascendência europeia são fatores comuns à rosácea e esse tipo de câncer de pele.

Pacientes com rosácea são predispostos ao risco de doença cardiovascular (CV) subclínica, aterosclerose e tromboembolismo,⁶⁹⁻⁷³ sendo aconselhado rastreamento e orientação sobre modificações no estilo de vida. Neste estudo, 31,4% relataram doença CV, 29,8% hipertensão arterial e 15,5% dislipidemia.

Alterações endocrinológicas são frequentemente observadas em pacientes com rosácea, tendo sido encontradas na metade dos participantes deste estudo. As principais endocrinopatias foram diabetes mellitus, obesidade e síndrome metabólica.

Os médicos devem estar atentos ao risco potencial de comorbidades sistêmicas na rosácea, que se torna mais provável à medida que a duração e a gravidade da doença aumentam. O potencial do controle dessas condições em melhorar os sintomas da rosácea e vice-versa deve constituir objetivo de novas pesquisas.^{13,66}

A qualidade de vida está impactada na maioria dos pacientes com rosácea, uma vez que a doença é crô-

nica, recorrente e se manifesta em áreas expostas, como a face. Podem ocorrer baixa autoestima, fobia social, depressão e ansiedade, que comprometem a saúde mental e a socialização dos indivíduos afetados.^{74,75} Os escores do RosaQoL-BR revelaram impacto na qualidade de vida de praticamente 50% dos pacientes, apesar de praticamente 90% considerarem, na avaliação global, sua doença como leve a moderada, assim como foi considerado pelos investigadores.

Diversos fatores ambientais são descritos como desencadeantes ou agravantes da rosácea, o que foi referido por 96% dos participantes deste estudo. Conforme se verifica na tabela 4, que relaciona os fatores desencadeantes ou agravantes referidos pelos participantes do estudo, a exposição solar foi o principal deles, corroborando os dados da literatura.^{76,77} A maior prevalência da doença em peles mais claras e a presença das lesões na zona central da face, áreas mais expostas à luz solar, corroboram essa hipótese.³ A RUV pode desencadear quadro de rosácea, participando ativamente de sua etiopatogenia.⁷⁷

Alterações emocionais agudas foram relatadas por mais de metade dos participantes, reforçando o estresse como gatilho relevante, pois aumenta níveis de cortisol e hormônio adrenocorticotrófico, ativando o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.⁷⁷

A exposição ao calor foi mencionada como gatilho por 62% dos participantes, assim como, em menor proporção, ao frio e vento. É importante ressaltar a grande variação climática nas diversas regiões do Brasil, como calor extremo na Amazônia, frio nas regiões subtropicais e calor e vento no litoral do Nordeste. Este estudo incluiu pacientes provenientes de estados de todas essas regiões, tornando a amostra bastante heterogênea, porém representativa da variabilidade climática do país. O agravamento da doença pelo exercício físico, que tem efeito termogênico e vasodilatador, foi relatado por quase metade dos participantes.^{3,76}

A ingestão de certos alimentos é referida como fator desencadeante ou de piora da rosácea, apesar de existirem poucos estudos que confirmem tal propriedade.^{18,19} Neste estudo, 28% dos participantes relataram piora da rosácea com a dieta; a pimenta foi relatada por mais da metade deles, seguida por outros alimentos condimentados e temperos. Os alimentos considerados como gatilhos podem ser divididos em quatro categorias: comidas/bebidas quentes, como café (33%) e chá (30%), apimentadas, com cinamaldeído e bebidas alcoólicas.^{18,76} A capsaicina está presente nas pimentas. O cinamaldeído é encontrado no tomate, em frutas cítricas, na canela e no chocolate. Tem sido relatada relação da dieta com o eixo intestino-pele, interferindo nas manifestações clínicas da doença.¹⁸

Nossos resultados demonstraram que alguns alimentos de consumo diário foram pouco referidos como desencadeantes da doença, como o café quente, leite e derivados, tomate e frutas cítricas. Contrariamente ao que se acreditava no passado, estudo de coorte com 82.737 mulheres sugere que a cafeína possa ter efeito protetor na rosácea, reduzindo os sintomas, por induzir resposta vasoconstritora e imunossupressora.⁷⁹ A influência do leite e derivados é controversa, com possível correlação negativa, sugerindo que sejam protetores nos fenótipos eritematotelangiectásico e papulopustuloso.¹⁹ Consumo diário de tomate e frutas cítricas foi relatado por mais da metade da população estu-

dada, embora não citados como agravantes. Até o momento, não existem evidências de que a exclusão de determinados alimentos resulte em melhora dos sintomas da rosácea.⁷⁸ No entanto, para os brasileiros, este estudo sugere que o consumo de bebidas alcoólicas e as dietas contendo pimenta possam ser importantes no agravamento da doença, pela frequência de uso e percepção dos pacientes.

Este estudo apresenta limitações especialmente relacionadas à falta de grupo controle, à inclusão de pacientes de centros de referência e ao fato de muitos estarem em tratamento. Outros estudos observacionais e, principalmente, estudos com bases populacionais são necessários para comprovar os achados apresentados.

Conclusão

A maior prevalência da rosácea nos fototipos III e IV na amostra brasileira estudada demonstra a necessidade de o dermatologista estar atento aos sinais da doença, uma vez que o diagnóstico pode ser mais tardio em fototipos mais altos.

A avaliação das comorbidades constitui papel fundamental, particularmente quanto ao sobrepeso e à obesidade. As doenças cardiovasculares, psiquiátricas, neurodegenerativas, gastrointestinais, neurológicas, oncológicas, endocrinológicas e autoimunes foram detectadas, demonstrando que o reconhecimento dessas comorbidades pode permitir uma triagem e um adequado acompanhamento dos pacientes.

As manifestações gastrointestinais tiveram prevalência elevada, corroborando a possível relação entre rosácea, microbioma e doenças do trato gastrointestinal (eixo intestino-pele).

O comprometimento da qualidade de vida e a elevada prevalência de doenças psiquiátricas demonstra a importância da abordagem desses aspectos.

Nesta amostra, determinados alimentos e o uso de bebidas alcoólicas foram referidos como agravantes da doença, e pesquisas específicas são necessárias para determinar o impacto da dieta na rosácea.

Este estudo apresenta dados reais de diferentes regiões do Brasil, podendo contribuir para a elaboração de algoritmos para o manejo holístico de pacientes com rosácea.

Editor

Sílvio Alencar Marques.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Suporte financeiro

Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) – Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil.

Contribuição dos autores

Renan Rangel Bonamigo: Concepção e o desenho do estudo; obtenção dos dados; análise dos dados; redação do artigo; revisão da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Paula Barea: Obtenção dos dados; montagem do banco de dados; análise dos dados; redação do artigo; revisão da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Juliano Peruzzo: Concepção e o desenho do estudo; obtenção dos dados; análise dos dados; redação do artigo; revisão da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Juliana Boza: Concepção e o desenho do estudo; obtenção dos dados; análise dos dados; redação do artigo; revisão da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Hélio Amante Miot: Concepção e o desenho do estudo; obtenção dos dados; redação do artigo; revisão da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Edileia Bagatin: Concepção e o desenho do estudo; obtenção dos dados; redação do artigo; revisão da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Luiz Maurício Costa Almeida: Concepção e o desenho do estudo; obtenção dos dados; redação do artigo; revisão da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Giovanni Indelicato Milano: Obtenção dos dados; redação do artigo.

Carla Wanderley Gayoso de Lima: Concepção e o desenho do estudo; obtenção dos dados; redação do artigo; revisão da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Linácia Freitas Vidal: Obtenção de dados; redação do artigo.

Fabiola Rosa Picosse: Concepção e o desenho do estudo; obtenção dos dados; redação do artigo; revisão da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Bruna Manuella de Figueiredo Afonso: Obtenção de dados; redação do artigo.

Clivia Maria Moraes de Oliveira: Concepção e o desenho do estudo; obtenção dos dados; redação do artigo; revisão da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Renan Rangel Bonamigo: Nenhum.

Paula Baréa: Nenhum.

Juliano Peruzzo: Nenhum.

Juliana Boza: Nenhum.

Hélio Miot: Conselho consultivo – Johnson & Johnson, L'Oréal, Theraskin, Sanofi e Pfizer; Pesquisa clínica – Abbvie, Pierre Fabre; Galderma e Merz.

Edileia Bagatin: Farmoquímica/Melora, Beiersdorf/Eucerin, Lóreal (Vichy/La Roche Posay, Pierre-Fabre (Avene, Ducray), Theraskin, Allergan/Abbvie, USK, LeoPharma, Ache, Pechoin.

Luiz Maurício Costa Almeida: Conselho consultivo – Galderma, Beiersdorf, L'Óreal, Leo Pharma, FQM Melora, Pierre Fabre e Bayer.

Giovanni Indelicato Milano:Nenhum.

Carla Wanderley Gayoso de Lima: Nenhum.

Linácia Freitas: Nenhum.

Fabiola Rosa Picosse: Nenhum.

Bruna Manuella de Figueiredo Afonso: Nenhum.

Clivia Maria Moraes de Oliveira: Janssen, Novartis, Sanofi, Abbvie, Galderma, L'Oreal, Boehringer.

Referências

- Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part I Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:749–58.
- Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol*. 2012;167:598–605.
- Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:S27–35.
- Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;179:282–9.
- Suarez MV, Francesconi F, Gonçalves H, Dal Forno T, Ribeiro BDM, Mulinari-Brenner F, et al. Epidemiological profile of rosacea in dermatology outpatient clinics in Brazil: an observational report from the Brazilian study group on rosacea. *Eur J Dermatol*. 2023;33:6–11.
- Gupta AK, Chaudhry MM. Rosacea and its management: an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19:273–85.
- Steinhoff M, Schmelz M, Schaubert J. Facial erythema of rosacea - aetiology, different pathophysiologies and treatment options. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:579–86.
- Webster G, Schaller M. Ocular rosacea: a dermatologic perspective. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:S42–3.
- Tan J, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Gallo R, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017;176:431–8.
- Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: the 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:148–55.
- van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, van der Linden MMD, Arents BW, Carter B, et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*. 2019;181:65–79.
- Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, Draelos Z, Gallo RL, Granstein RD, et al. Standard management options for rosacea: the 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:1501–10.
- Aksoy B, Altaykan-Hapa A, Egemen D, Karagöz F, Atakan N. The impact of rosacea on quality of life: effects of demographic and clinical characteristics and various treatment modalities. *Br J Dermatol*. 2010;163:719–25.
- Incel Uysal P, Akdogan N, Hayran Y, Oktem A, Yalcin B. Rosacea associated with increased risk of generalized anxiety disorder: a case-control study of prevalence and risk of anxiety in patients with rosacea. *An Bras Dermatol*. 2019;94:704–9.
- Dai R, Lin B, Zhang X, Lou Y, Xu S. Depression and anxiety in rosacea patients: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11:2089–105.
- Chang ALS, Raber I, Xu J, Li R, Spitalo R, Chen J, et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol*. 2015;135:1548–55.
- Forton FMN. The pathogenic role of demodex mites in rosacea: a potential therapeutic target already in erythematotelangiectatic rosacea? *Dermatol Ther*. 2020;10:1229–53.
- Weiss E, Katta R. Diet and rosacea: the role of dietary change in the management of rosacea. *Dermatol Pract Concept*. 2017;7:31–7.
- Yuan X, Huang X, Wang B, Huang YX, Zhang YY, Tang Y, et al. Relationship between rosacea and dietary factors: a multicenter retrospective case-control survey. *J Dermatol*. 2019;46:219–25.
- Hayran Y, Lay I, Mocan MC, Bozduhan T, Ersoy-Evans S. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in patients with rosacea: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:348–54.
- Trompezinski S, Pernet I, Mayoux C, Schmitt D, Viac J. Transforming growth factor-beta1 and ultraviolet A1 radiation increase production of vascular endothelial growth factor but not endothelin-1 in human dermal fibroblasts. *Br J Dermatol*. 2000;143:539–45.
- Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, Borkowski AW, Morizane S, Nakatsuji T, et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2011;131:688–97.
- Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, Two A, Gallo RL, Di Nardo A. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. *J Invest Dermatol*. 2014;134:2728–36.
- Margalit A, Kowalczyk MJ, Zaba R, Kavanagh K. The role of altered cutaneous immune responses in the induction and persistence of rosacea. *J Dermatol Sci*. 2016;82:3–8.
- Ahn CS, Huang WW. Rosacea pathogenesis. *Dermatol Clin*. 2018;36:81–6.
- Li Y, Xie H, Deng Z, Wang B, Tang Y, Zhao Z, et al. Tranexamic acid ameliorates rosacea symptoms through regulating immune response and angiogenesis. *Int Immunopharmacol*. 2019;67:326–34.
- Addor FAS. Skin barrier in rosacea. *An Bras Dermatol*. 2016;91:59–63.
- Baldwin H, Alexis A, Andriessen A, Berson D, Harper J, Lain E, et al. Supplement article: skin barrier deficiency in rosacea: an algorithm integrating OTC skincare products into treatment regimens. *J Drugs Dermatol*. 2022;21:SF3595563–10.
- Alia E, Feng H. Rosacea pathogenesis, common triggers, and dietary role: the cause, the trigger, and the positive effects of different foods. *Clin Dermatol*. 2022;40:122–7.
- Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: a systematic review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:786–92, e8.
- Akin Belli A, Ozbas Gok S, Akbaba G, Etgu F, Dogan G. The relationship between rosacea and insulin resistance and metabolic syndrome. *Eur J Dermatol*. 2016;26:260–4.
- Bonamigo, Renan Rangel, Bakos, Lucio, Cartell, Andre, Edelweiss, Maria, Isabel. Fatores associados à rosácea em amostras populacionais do Sul do Brasil: análise de estudos casos-controles. *An Bras Dermatol*. 2008;83:419–24.
- Tannus FC, Picosse FR, Soares JM, Bagatin E. Rosacea-specific quality of life questionnaire: translation, cultural adaptation and validation for Brazilian Portuguese. *An Bras Dermatol*. 2018;93:836–42.
- Staedtler G, Shakery K, Endrikat J, Nkulikiyinka R, Gerlinger C. An empirically generated responder definition for rosacea treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:347–52.
- Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Liang MH, Odom R, et al. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:907–12.
- Alexis AF, Callender VD, Baldwin HE, Desai SR, Rendon MI, Taylor SC. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: review and clinical practice experience. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1722–9, e7.
- Chauhan R, Loewenstein SN, Hassanein AH. Rhinophyma: prevalence, severity, impact and management. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:537–51.
- Hilbring C, Augustin M, Kirsten N, Mohr N. Epidemiology of rosacea in a population-based study of 161,269 German employees. *Int J Dermatol*. 2022;61:570–6.

39. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988;124:869–71.
40. Rueda LJ, Motta A, Pabón JG, Barona MI, Meléndez E, Orozco B, et al. Epidemiology of rosacea in Colombia. *Int J Dermatol.* 2017;56:510–3.
41. Oliveira CMM, Almeida LMC, Bonamigo RR, Lima CWG, Bagatin E. Consensus on the therapeutic management of rosacea – Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2020;95:53–69.
42. Silva TD. Ação afirmativa e população negra na Educação Superior: acesso e perfil discente. Texto para Discussão - Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2020 - Brasília: Rio de Janeiro: Ipea. 1990.
43. Breton AL, Truchetet F, Véran Y, Doumat-Batch F, Baumann C, Barbaud A, et al. Prevalence analysis of smoking in rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:1112–3.
44. Mills CM. Cigarette smoking, cutaneous immunity, and inflammatory response. *Clin Dermatol.* 1998;16:589–94.
45. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:372–7.
46. Misery L. Nicotine effects on skin: are they positive or negative? *Exp Dermatol.* 2004;13:665–70.
47. Li S, Cho E, Drucker AM, Qureshi AA, Li WQ. Alcohol intake and risk of rosacea in US women. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:1061–7, e2.
48. Liu L, Xue Y, Chen Y, Pu Y, Zhang Y, Zhang L, et al. Alcohol consumption and the risk of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21:2954–61.
49. Li S, Cho E, Drucker AM, Qureshi AA, Li WQ. Obesity and risk for incident rosacea in US women. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:1083–7, e5.
50. Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, Tuttle MS, Varma P, Gotow E, et al. Genetic vs environmental factors that correlate with rosacea: a cohort-based survey of twins. *JAMA Dermatol.* 2015;151:1213–9.
51. Natale F, Cirillo C, Granato C, Concilio C, Siciliano A, Credendino M, et al. Worsening of rosacea in patients treated with dihydropyridine calcium channel blockers: a clinical observation. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* 2011;34:790–1.
52. Spöndlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. Antihypertensive drugs and the risk of incident rosacea. *Br J Dermatol.* 2014;171:130–6.
53. Son JH, Chung BY, Jung MJ, Choi YW, Kim HO, Park CW. The risk of rosacea according to chronic diseases and medications: a 5-year retrospective, multi-institutional case-control study. *Ann Dermatol.* 2018;30:676–87.
54. Moustafa F, Lewallen RS, Feldman SR. The psychological impact of rosacea and the influence of current management options. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:973–80.
55. Juliandri J, Wang X, Liu Z, Zhang J, Xu Y, Yuan C. Global rosacea treatment guidelines and expert consensus points: the differences. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18:960–5.
56. Schaller M, Kemény L, Havlickova B, Jackson JM, Ambroziak M, Lynde C, et al. A randomized phase 3b/4 study to evaluate concomitant use of topical ivermectin 1% cream and doxycycline 40-mg modified-release capsules, versus topical ivermectin 1% cream and placebo in the treatment of severe rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:336–43.
57. Barakji YA, Rønnstad ATM, Christensen MO, Zachariae C, Wienholtz NKF, Halling AS, et al. Assessment of frequency of rosacea subtypes in patients with rosacea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2022;158:617–25.
58. Schaller M, Dirschka T, Lonne-Rahm SB, Micali G, Stein Gold LF, Tan J, et al. The importance of assessing burning and stinging when managing rosacea: a review. *Acta Derm Venereol.* 2021;101:adv00584.
59. Holmes AD, Spöndlin J, Chien AL, Baldwin H, Chang ALS. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:156–66.
60. Wollina U. Is rosacea a systemic disease? *Clin Dermatol.* 2019;37:629–35.
61. Li M, He SX, He YX, Hu XH, Zhou Z. Detecting potential causal relationship between inflammatory bowel disease and rosacea using bi-directional Mendelian randomization. *Sci Rep.* 2023;13:14910.
62. Searle T, Ali FR, Carolides S, Al-Niaimi F. Rosacea and the gastrointestinal system. *Australas J Dermatol.* 2020;61:307–11.
63. Wang FY, Chi CC, Rosacea. germs, and bowels: a review on gastrointestinal comorbidities and gut-skin axis of rosacea. *Adv Ther.* 2021;38:1415–24.
64. Alizada M, Sahin T, Sener O, Kocyigit P. Evaluation of dermatological and neurological aspects of the relationship between rosacea and headaches. *Diagnostics (Basel).* 2023;14:23.
65. Sinikumpu SP, Vähäniikkilä H, Jokelainen J, Tasanen K, Huilaja L. Male patients with rosacea have increased risk for migraine: a population-based study. *Br J Dermatol.* 2021;185:1058–61.
66. Vera N, Patel NU, Seminario-Vidal L. Rosacea comorbidities. *Dermatol Clin.* 2018;36:115–22.
67. Mar K, Rivers JK. The mind body connection in dermatologic conditions: a literature review. *J Cutan Med Surg.* 2023;27:628–40.
68. Thapa L, Xia J, Guo W, Usmani H, Miller D, Lozeau D. Rosacea and its association with malignancy: systematic review. *JMIR Dermatol.* 2023;6:e47821.
69. Li Y, Guo L, Hao D, Li X, Wang Y, Jiang X. Association between rosacea and cardiovascular diseases and related risk factors: a systematic review and meta-analysis. *BioMed Res Int.* 2020;2020:7015249.
70. Tsai TY, Chiang YY, Huang YC. Cardiovascular risk and comorbidities in patients with rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Acta Derm Venereol.* 2020;100:adv00300.
71. Zhang J, Yan Y, Jiang P, Liu Z, Liu Y, Liu Y, et al. Association between rosacea and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20:2715–22.
72. Nowowiejska J, Baran A, Flisiak I. Lipid alterations and metabolism disturbances in selected inflammatory skin diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24:7053.
73. Yi JZ, Lukac D, Li S, McGee JS. Rosacea and subsequent diagnosis of venous thromboembolism: a large, urban academic center case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86:1420–2.
74. Oussedik E, Bourcier M, Tan J. Psychosocial burden and other impacts of rosacea on patients' quality of life. *Dermatol Clin.* 2018;36:103–13.
75. Chernyshov PV, Finlay AY, Tomas-Aragones L, Steinhoff M, Manolache L, Pustisek N, et al. Quality of life measurement in rosacea Position statement of the European Academy of Dermatology and Venereology task forces on quality of life and patient-oriented outcomes and acne, rosacea and hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37:954–64.
76. Jaworek AK, Wojas-Pelc A, Pastuszcak M. Aggravating factors of rosacea. *Przegl Lek.* 2008;65:180–3.
77. Morgado-Carrasco D, Granger C, Trullas C, Piquero-Casals J. Impact of ultraviolet radiation and exposure on rosacea: key role of photoprotection in optimizing treatment. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20:3415–21.
78. Jamgochian M, Alamgir M, Rao B. Diet in dermatology: review of diet's influence on the conditions of rosacea, hidradenitis suppurativa, herpes labialis, and vitiligo. *Am J Lifestyle Med.* 2021;17:152–60.
79. Li S, Chen ML, Drucker AM, Cho E, Geng H, Qureshi AA, et al. Association of caffeine intake and caffeinated coffee consumption with risk of incident rosacea in women. *JAMA Dermatol.* 2018;154:1394–400.



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE DERMATOLOGIA

Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br



ARTIGO ORIGINAL

Avaliação da expressão gênica da via de sinalização da *Tirosina Quinase-2 (TYK2)* e da presença do polimorfismo de nucleotídeo único rs12720356 no sangue periférico de pacientes com psoríase grave e perda de resposta ao tratamento sistêmico ☆☆☆



Paola Borges Eckstein Canabrava ^{ID} ^a, Roll Stanley Beauge ^{ID} ^b,
Samir de Figueiredo Azouz ^{ID} ^{a,c}, Renata Velozo Timbó ^{ID} ^a,
Luciana Pereira Freire Martins ^{ID} ^b, Bruna Côrtes Rodrigues ^{ID} ^a,
Naiara Daris dos Santos ^{ID} ^a, Marcella Palhano Medeiros ^{ID} ^a,
Andréa Monteiro de Araújo ^{ID} ^a, Agenor de Castro Moreira dos Santos Júnior ^{ID} ^a,
Carla Nunes de Araújo ^{ID} ^a, Otávio de Toledo Nóbrega ^{ID} ^a, Patrícia Shu Kurizky ^{ID} ^a,
Licia Maria Henrique da Mota ^{ID} ^{a,b} e Ciro Martins Gomes ^{ID} ^{a,b,*}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Patologia Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil

^c Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PA, Brasil

Recebido em 13 de outubro de 2024; aceito em 11 de fevereiro de 2025

PALAVRAS-CHAVE

Biomarcadores;
Epidemiologia
molecular;
Psoríase;
Terapêutica;
TYK2 quinase

Resumo

Fundamentos: Estudos baseados em sequenciamento de RNA identificaram os processos de transcrição que contribuem para o desenvolvimento da psoríase, mas as associações desses processos com fenótipos específicos precisam ser investigadas mais a fundo.

Objetivo: Determinar as associações de perfis endotípicos específicos de células mononucleares do sangue periférico (CMSP) com a perda de resposta ao tratamento em pacientes com psoríase.

Métodos: O *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)* > 10 foi o principal desfecho. A expressão gênica de *Tirosina Quinase-2 (TYK2)*, *Interleucina (IL)-12A*, *IL-12B*, *IL-23A*, receptor de *IL-23 (IL-23R)*, *IL-6*, *IL-6R*, *IL-17A* e *Fator de Necrose Tumoral (TNF)* em CMSP foi quantificada como possíveis fatores de risco. Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) foram rastreados usando técnica de genotipagem. Foi realizado o agrupamento hierárquico dos resultados da expressão gênica.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501165>

☆ Como citar este artigo: Canabrava PB, Beauge RS, Azouz SF, Timbó RV, Martins LP, Rodrigues BC, et al. Evaluation of Tyrosine Kinase-2 (TYK2) signaling pathway gene expression and the presence of the single-nucleotide polymorphism rs12720356 in the peripheral blood of patients with severe psoriasis and loss of systemic treatment response. *An Bras Dermatol.* 2025;100:501165.

☆☆ Trabalho realizado na Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: cirogomes@unb.br (C.M. Gomes).

Resultados: Foram incluídos 178 pacientes com psoríase. A *TYK2* apresentou expressão aumentada nas CMSP de pacientes com escore PASI > 10, mas sua distribuição foi amplamente variável. Um grupo de 19 pacientes apresentou expressão aumentada da maioria dos mediadores dependentes de *TYK2* e aumento nos escores PASI ($p=0,021$) e do *Dermatology Life Quality Index* (DLQI; $p=0,034$). Três pacientes apresentaram a variante *TYK2*1684S.

Limitações do estudo: A utilidade do uso de marcadores únicos para o diagnóstico de psoríase é limitada em virtude da ampla variabilidade dos resultados, mas a utilidade da avaliação simultânea de um conjunto de marcadores é promissora.

Conclusões: O presente estudo sugere associação entre múltiplos marcadores da via *TYK2* e perda de resposta ao tratamento sistêmico.

© 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 fisiopatologia exata da psoríase ainda é desconhecida e envolve a combinação de fatores genéticos e ambientais.¹ Uma das principais características da psoríase é a produção anormal de citocinas, tanto sistemicamente quanto em lesões cutâneas.² Estudos anteriores identificaram genes associados ao risco de psoríase, como polimorfismos nos genes que codificam as subunidades *P19* e *p40* da *IL-23* e *IL-12/IL-23*, respectivamente.³⁻⁵

Técnicas de sequenciamento de RNA (RNA-seq) e *microarray* têm sido utilizadas para identificar vários genes envolvidos em processos de doenças mediadas por transcrição.^{6,7} Entretanto, essas técnicas podem não ser eficazes na detecção de grandes variações na expressão gênica.⁸ Portanto, mais investigações são necessárias, pois a relação direta entre os achados genéticos e clínicos em pacientes com psoríase ainda é desconhecida.^{9,10}

Embora novos medicamentos que têm como alvo as citocinas envolvidas na psoríase estejam disponíveis, as escolhas de tratamento dependem quase exclusivamente da avaliação clínica da doença.¹¹⁻¹³ Biomarcadores são sinais mensuráveis que podem indicar a presença ou a gravidade de uma doença.¹⁴ Em Dermatologia, a maioria desses marcadores é medida em amostras de pele, mas a coleta de biopsias cutâneas sequenciais pode ser inviável.¹⁵⁻¹⁷ Em pacientes com psoríase, muitos marcadores sanguíneos tradicionais, particularmente aqueles usados para detectar inflamação (proteína C-reativa e hemossedimentação), têm sido testados, mas os resultados foram inconclusivos.¹⁸

O objetivo principal do presente estudo foi identificar perfis endotípicos específicos de células mononucleares do sangue periférico (CMSP) envolvidas na via de sinalização da *Tirosina Quinase-2 (TYK2)* e a frequência do polimorfismo de nucleotídeo único (SNP, do inglês *single-nucleotide polymorphism*) rs12720356 protetor relacionado à psoríase, bem como sua relação com a perda de resposta ao tratamento sistêmico em pacientes com psoríase.

Materiais e métodos

Desenho e recrutamento do estudo

Este relato está em conformidade com as diretrizes do programa STROBE-ME (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology – Molecular*

Epidemiology).¹⁴ O estudo foi conduzido em um centro terciário de tratamento de pacientes com psoríase no Hospital Universitário de Brasília, localizado em Brasília, Brasil. Esse centro atende uma população de mais de um milhão de pessoas, e os pacientes são encaminhados de instituições secundárias.

De 1º de novembro de 2022 a 1º de dezembro de 2023, foram incluídos pacientes consecutivos atendidos no Ambulatório de Psoríase. Para formar o grupo principal de análise, foram incluídos pacientes acompanhados regularmente no Hospital Universitário de Brasília e que tinham história confirmada de psoríase vulgar grave (Classificação Internacional de Doenças 10ª Revisão [CID10=L40.0], *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI > 10] ou *Dermatology Life Quality Index* [DLQI > 10]) e que posteriormente alcançaram remissão da doença (PASI ou DLQI < 5) por pelo menos um ano após o uso de metotrexato ou biológicos. Pacientes consecutivos com psoríase que foram encaminhados a esse centro dermatológico especializado durante o mesmo período e que não estavam recebendo tratamento sistêmico também foram incluídos para formar um grupo de comparação. Vinte controles saudáveis pareados por sexo e idade aos pacientes com psoríase também foram incluídos (amostragem de conveniência) para comparação. Foram excluídos pacientes com quaisquer outras condições autoimunes (exceto artrite psoriásica), gestantes ou indivíduos de etnia indígena. Todos os testes de mutação e expressão gênica foram realizados em todos os pacientes.

Após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, todos os pacientes preencheram questionário abrangente com o objetivo de coletar informações clínicas detalhadas. As informações solicitadas incluíam idade, sexo, tempo de diagnóstico de psoríase e medicamentos utilizados anteriormente para o tratamento da doença. Todos os pacientes também foram examinados por dois dermatologistas certificados, que coletaram dados relacionados ao tipo e à gravidade da psoríase (escores PASI e DLQI).

Definição de perda de resposta ao tratamento sistêmico

No grupo de análise principal, todos os pacientes com psoríase foram acompanhados regularmente por mais de um ano e já haviam alcançado resposta clínica satisfatória ao tratamento sistêmico. Após a inclusão no estudo, os pacientes foram divididos em dois grupos principais: 1) aqueles que desenvolveram perda de resposta ao tratamento sis-

têmico (definida como a recorrência de um ou ambos os seguintes escores – PASI > 10 ou DLQI > 10 – após tratamento previamente eficaz); e 2) aqueles que continuaram a apresentar resposta eficaz e sustentada ao tratamento sistêmico. Embora o grupo de pacientes que não recebeu nenhum tratamento sistêmico também tenha sido dividido em pacientes com PASI ou DLQI > 10 ou não, o termo “perda de resposta ao tratamento sistêmico” não foi utilizado para esse grupo.

Amostras clínicas

Foram coletados 20 mL de sangue total dos participantes do estudo em dois tubos de heparina. Imediatamente após a coleta, as CMSP foram isoladas usando um gradiente Ficoll Paque Plus (Merck KGaA, Darmstadt, Alemanha). As amostras foram armazenadas em RNA Later (Thermo Fisher Scientific, Waltham, EUA) a -80°C até a extração do RNA, que foi realizada até um mês após a coleta da amostra. Sangue total e plasma também foram armazenados a -80°C .

Análise da expressão gênica

O RNA total das CMSP foi extraído usando o *kit* mirVana™ PARIS™ RNA and Native Protein Purification (Thermo Fisher Scientific, Waltham, EUA). O RNA purificado foi quantificado com um espectrofotômetro UV-Vis NanoDrop One/OneC (Thermo Fisher Scientific). As amostras foram tratadas com DNase I livre de RNase (1 U/ μL ; Thermo Fisher Scientific). O DNA complementar (cDNA) foi gerado utilizando *kit* de transcrição reversa de cDNA de alta capacidade (Thermo Fisher Scientific) em termociclador T100 (Bio-Rad, Hercules, EUA), de acordo com as instruções do fabricante.

A análise da expressão do RNA mensageiro (mRNA) foi realizada utilizando sondas fabricadas com TaqMan (Thermo Fisher Scientific) marcadas com sondas 5'fluoresceína amida (FAM) e 3'minor groove binder (MGB). A expressão dos genes *TYK2*, *IL-12A*, *IL-12B*, *IL-23A*, receptor de *IL-23*, *IL-6*, *IL-6R*, *IL-17A* e fator de necrose tumoral (*TNF*) foi medida usando sondas que abrangem junções de éxon. Apesar de o objetivo principal deste estudo ser a avaliação de citocinas no eixo *IL-23* e outros ativadores dos receptores *TYK2*, citocinas efetoras como *TNF* e *IL-17A* foram adicionalmente medidas para avaliar e comparar a ativação de toda a via de estimulação *Th1* e *Th17*. Três candidatos a alvo, a saber, *gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH)*, *rRNA 18S eucariótico* e *beta-actina*, foram rastreados para uso como controles endógenos, e *GAPDH* foi selecionado. Para cada ensaio, os genes analisados são detalhados na tabela suplementar 1.

As reações foram realizadas em um termociclador QuantStudio 5 (Thermo Fisher Scientific). A reação foi iniciada a 50°C por dois minutos, seguida por 95°C por dez minutos (ativação da polimerase) e 40 ciclos de PCR de 95°C por 15 segundos e 60°C por 60 segundos. As reações foram realizadas em volume final de $15\ \mu\text{L}$ contendo $1\times$ TaqMan™ Gene Expression Master Mix (Thermo Fisher Scientific, Waltham, EUA), $1\times$ sondas baseadas em TaqMan, $2\ \mu\text{L}$ de amostra de cDNA de cada paciente e água ultrapura. Todas as amostras foram testadas em triplicata. Para normalização, foi utilizada amostra de referência (calibrador) formada a partir de um *pool* de RNA total extraído das

CMSP dos 20 controles saudáveis incluídos. Controles sem modelo também foram utilizados para comparação.

O método Ct comparativo ($\Delta\Delta\text{Ct}$) foi utilizado para análise dos dados. Os resultados individuais são relatados como quantificação relativa (QR) da expressão gênica (variação de dobra). Os cálculos foram realizados com o *software* de Análise Applied Biosystems™ (Thermo Fisher Scientific). Os valores de cada expressão considerados imprecisos são suprimidos pelo *software* de análise.

Análises de variantes do gene *TYK2*

Um ensaio robusto fabricado que detecta com precisão o SNP protetor relacionado à psoríase rs12720356.19 foi escolhido. Esse SNP foi o único SNP no gene *TYK2* que se mostrou relacionado à psoríase e que foi reproduzido em mais de um artigo científico, de acordo com revisão sistemática anterior da literatura e metanálise.¹⁹ O *kit* utiliza qPCR multiplex com sondas [VIC/FAM] para detectar a seguinte mutação no gene *TYK2*: GTGCTCCACGTACTCTGT-CACCATG[A/C]TATCTGTAAAGACACAGCTGCTCTG, localizada no cromossomo 19:10359299 na construção GRCh38. Os transcritos dessa região são semelhantes aos do alvo testado para a expressão do gene *TYK2*.

O DNA genômico do sangue total foi extraído utilizando o PureLink™ Genomic DNA Mini Kit (Thermo Fisher Scientific). A mistura para genotipagem incluiu $1\times$ TaqPath™ ProAmp™ Master Mix (Thermo Fisher Scientific), $1\times$ TaqMan™ SNP Genotyping (Thermo Fisher Scientific, Waltham, EUA; CN: C_34042925_10, 4351379), 20 ng de DNA genômico e água ultrapura em volume final de $25\ \mu\text{L}$. As reações foram realizadas em termociclador QuantStudio 5 (Thermo Fisher Scientific). As condições de ciclagem compreenderam etapa de pré-leitura de 30 s a 60°C , seguida por etapa inicial de desnaturação/ativação enzimática de cinco minutos a 95°C ; 40 ciclos de desnaturação (15 s a 95°C) e anelamento/extensão (60 s a 60°C); e uma etapa de pós-leitura de 30 s a 60°C .

Ensaio de matriz de esferas citométricas

Os níveis plasmáticos de *TNF- α* , *IL-10*, *IL-1 β* , *IL-8*, *IL-6* e *IL-12p70* nos primeiros 80 pacientes incluídos foram medidos utilizando o *kit* Human Inflammatory Cytokine Cytometric Bead Array (CBA)-I (RUO; Becton Dickinson, Franklin Lakes, EUA) e um citômetro de fluxo FACSVerse (Becton Dickinson).

Análise estatística

Para a análise estatística inicial, o escore PASI foi considerado como o desfecho principal e os pacientes foram divididos em dois grupos: aqueles com PASI > 10 e aqueles com PASI $\leq$ 10. Outro desfecho importante foi a perda de resposta ao tratamento sistêmico, definida por escore PASI ou DLQI > 10.

Foram exploradas as diferenças nas QRs de expressão gênica e características clínicas. Posteriormente, foram aplicadas técnicas de agrupamento hierárquico e mapas de calor para encontrar grupos de pacientes que pudessem representar um perfil endotípico diferente de indivíduos

com perda de resposta ao tratamento sistêmico. Os pressupostos para a análise multivariada não foram atendidos, e essa análise foi considerada não confiável.

A relevância clínica das alterações na expressão gênica foi definida como uma diferença mínima de $2\times$ na expressão gênica (QR) entre os grupos.^{20,21} Valor de $p < 0,05$ indicou significância estatística. Sempre que a significância estatística foi alcançada para QR, foi aplicado o ajuste da taxa de falsa descoberta (FDR, do inglês *false discovery rate*) de Benjamini-Hochberg. A análise estatística foi realizada utilizando o programa R versão 4.1.2 (R Core Team [2021]). R: linguagem e ambiente para computação estatística. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria. URL <https://www.R-project.org/>.

Ética

Todos os pacientes foram incluídos após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Este estudo está em conformidade com a Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, Brasil (CAAE: 68068323.3.1001.5558).

Resultados

Perfil clínico dos participantes incluídos

Foram recrutados 198 participantes no estudo, incluindo 162 pacientes com psoríase que haviam alcançado remissão da doença previamente com o uso de medicamentos sistêmicos, 16 pacientes com psoríase que não estavam recebendo nenhum tratamento sistêmico e 20 controles saudáveis. Vinte e sete pacientes com psoríase apresentaram escore PASI > 10 (a principal variável dependente), e outros 32 pacientes apresentaram escores DLQI > 10. Os dados da tabela suplementar 2 mostram que sexo, idade e duração da doença não diferiram entre pacientes com escores PASI > 10 e aqueles com escores PASI ≤ 10.

Em relação à medicação utilizada por cada paciente no recrutamento, 21 utilizavam metotrexato, 83 utilizavam agentes biológicos anti-TNF (cinco etanercepte, sete infliximabe e 71 adalimumabe), 17 utilizavam agentes biológicos anti-IL-12/23 (ustequinumabe), sete utilizavam agentes biológicos anti-IL-23 (cinco risankizumabe e dois guselcumabe), 34 utilizavam agentes biológicos anti-IL-17 (secuquinumabe) e 16 não utilizavam nenhum tratamento sistêmico. Não foi detectado PASI > 10 em pacientes tratados com agentes biológicos anti-IL-23 ($n = 7$; tabela suplementar 3).

A porcentagem de pacientes que apresentaram perda de resposta ao tratamento sistêmico (escore PASI ou DLQI > 10) não diferiu entre aqueles que receberam diferentes tratamentos sistêmicos ($p > 0,05$). O número de pacientes com escore PASI ou DLQI > 10 foi maior entre aqueles que não receberam tratamento sistêmico do que entre os pacientes que receberam agentes biológicos anti-TNF, agentes biológicos anti-IL-17, agentes biológicos anti-IL12/23 ou agentes biológicos anti-IL-23 ($p < 0,05$; tabela suplementar 3).

Análise da expressão gênica revelou regulação positiva dos genes da via TYK2 em pacientes com escores PASI > 10

Correlação positiva foi encontrada entre a expressão do gene *TYK2* (QR) e a expressão de *IL-12A*, *IL-23A* ou *IL-23R* ($p < 0,05$; figura 1 suplementar). Em comparação com as CMSP de controles saudáveis, a expressão do gene QR da maioria dos mediadores foi semelhante ou reduzida nas CMSP de pacientes com psoríase. Resultados semelhantes foram encontrados por meio da análise de ACB (tabelas suplementares 4, 5, 6, 7 e 8).

A expressão do gene *TYK2* em CMSP estava aumentada em pacientes com PASI > 10 (tabela 1). A correção por FDR revelou que, isoladamente, a expressão do gene QR de *TYK2* não conseguiu diferenciar pacientes com PASI > 10 daqueles com PASI ≤ 10. Esse resultado provavelmente se deve à ampla variação da expressão do gene QR (figura suplementar 2). Além disso, não foi encontrada nenhuma relação entre a expressão do gene *TYK2* e outras características demográficas ou clínicas (tabela suplementar 9).

Agrupamento hierárquico detectou subgrupo de genes da via de sinalização TYK2 com expressão aumentada

Para a análise de agrupamento hierárquico, foram incluídos apenas pacientes com valores de QR < 2 desvios-padrão para todos os mediadores testados (fig. 1). Foram incluídos 55 pacientes nessa análise (tabelas 2 e 3), e um grupo de 19 pacientes foi identificado com expressão aumentada de mediadores da via de sinalização *TYK2*. *IL-12A*, *IL-12B*, *IL-23A*, *IL-23R* e *IL-6* estavam com expressão positiva nesse grupo (tabela 2). Esse grupo de pacientes também apresentou escores PASI ($p = 0,021$) e DLQI ($p = 0,034$) mais elevados do que aqueles com menor expressão do mediador *TYK2* (tabela 3). Pacientes nesse grupo que apresentaram aumento da expressão de mediadores da via de sinalização *TYK2* e também perda de resposta ao tratamento sistêmico estavam em uso de metotrexato, agentes anti-TNF e biológicos anti-IL-17, mas não de biológicos anti-IL-12/23 ou anti-IL-23 (tabela suplementar 10). Os pacientes restantes não apresentaram padrão de expressão gênica em CMSP que os diferenciase de outros pacientes ($n = 36$; fig. 1).

Genotipagem do gene *TYK2*

Três pacientes (1,69%) eram heterozigotos para o SNP rs12720356 identificado no gene *TYK2* (fig. suplementar 3). Essa mutação também é conhecida como variante *TYK2* I684S.²² Dos três pacientes portadores da variante *TYK2* I684S, dois eram mulheres, dois apresentavam psoríase ungueal associada e um apresentava lesões palmoplantares. Todos os três pacientes apresentaram valor de PASI < 10. Como a frequência desse SNP foi baixa, não foi possível relacionar esses achados à expressão gênica medida. Nenhuma mutação foi encontrada em controles saudáveis.

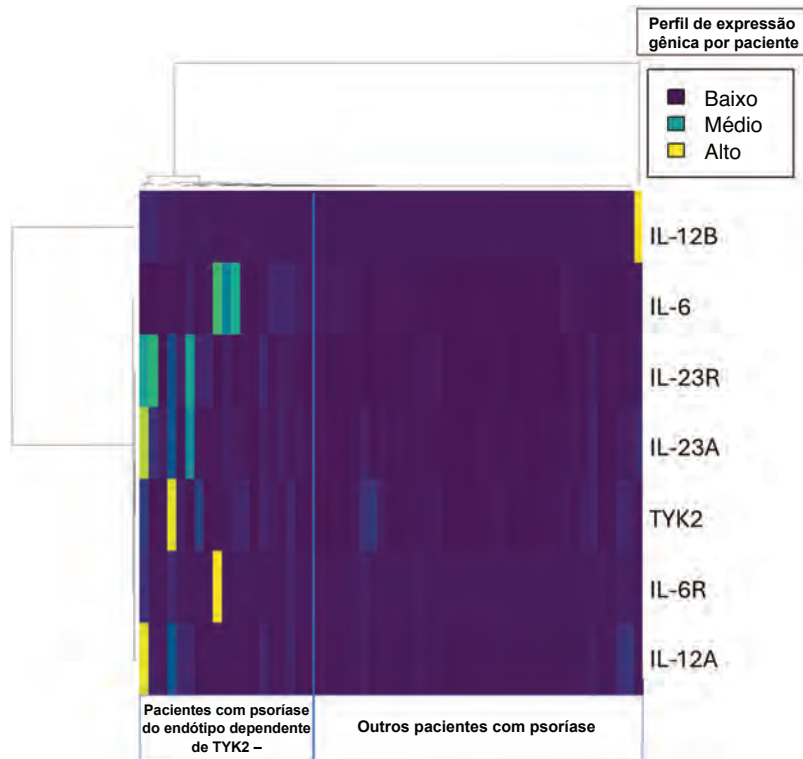


Figura 1 A imagem exibe mapa de calor da expressão gênica de mediadores pertencentes à via de sinalização *TYK2*. Os dados são derivados de 55 pacientes com psoríase que realizaram todas as medições necessárias em suas células mononucleares periféricas e cujos resultados replicados estavam dentro de dois desvios-padrão. Este gráfico foi gerado usando o programa R versão 4.1.2 (R Core Team (2021)). R: linguagem e ambiente para computação estatística. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria. URL <https://www.R-project.org/>). *TYK2*, tirosina quinase-2; *IL*, interleucina; *R*, receptor.

Tabela 1 Quantificação relativa mediana da expressão gênica (variação de dobra) de mediadores de acordo com a classificação do índice de gravidade da psoríase

Direção da associação (relevância clínica)	PASI > 10 × PASI < 10 em pacientes com psoríase				PASI > 10 × PASI < 10 pacientes com psoríase × controles saudáveis	
		PASI > 10	PASI ≤ 10	p-valor	Correção por FDR	Controles saudáveis
		Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)			p-valor ^b
<i>TYK2</i>	+	29,23 (66,82)	9,85 (27,92)	0,027 ^a	0,243	34,86 (302,45)
<i>IL-12A</i>	-	26,20 (94,14)	15,58 (40,47)	0,282	0,635	28,63 (160,45)
<i>IL-12B</i>	+	390,30 (2290,73)	116,29 (1275,15)	0,129	0,438	326,67 (574,00)
<i>IL-23A</i>	-	12,54 (17,71)	11,66 (19,88)	0,741	0,953	36,17 (19,73)
<i>IL-23R</i>	-	18,14 (25,03)	9,83 (18,67)	0,366	0,659	27,46 (168,96)
<i>IL-6</i>	-	35,096 (229,57)	66,19 (155,49)	0,959	0,959	30,23 (567,87)
<i>IL-6R</i>	-	2,62 (29,65)	1,37 (9,96)	0,146	0,438	1,43 (2,22)
<i>TNF-α</i>	-	100,41 (337,33)	73,07 (267,18)	0,900	959	203,35 (513,91)
<i>IL17-A</i>	-	142,92 (1647,96)	77,45 (952,37)	0,465	0,698	137,69 (201,50)

TYK2, tirosina quinase-2; *IL*, interleucina; *R*, receptor; PASI, Psoriasis Area Severity Index; FDR, taxa de falsas descobertas controlada pelo método de Benjamini-Hochberg; IIQ, intervalo interquartil; +, regulação positiva clinicamente relevante de acordo com a quantificação relativa apresentando associação positiva mínima de 2×; -, regulação negativa clinicamente relevante de acordo com a quantificação relativa apresentando associação negativa mínima de 2×; -, sem associação.

^a p < 0,05.

^b Não foi observada diferença significativa entre os níveis de expressão gênica de controles saudáveis em comparação aos subgrupos de psoríase divididos pelo valor do PASI.

Tabela 2 Quantificação relativa mediana da expressão gênica (variação de dobra) de mediadores entre dois grupos endotípicos diferentes de pacientes com psoríase identificados neste estudo e controles saudáveis

Endótipo dependente de TYK2 × outros pacientes com psoríase						Endótipo dependente de TYK2 × outros pacientes com psoríase × controles saudáveis	
	Direção da associação	Endótipo dependente de TYK2	Outros	p-valor	Correção por FDR		
	(Relevância clínica)	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)			Controles saudáveis	p-valor ^b
TYK2	+	25,19 (61,98)	10,12 (22,64)	0,150	0,150	34,86 (302,45)	0,241
IL-12A	+	23,34 (104,99)	11,44 (20,36)	0,005 ^a	0,008 ^a	28,63 (160,45)	0,259
IL-12B	+	1185,79 (5021,12)	59,25 (216,01)	<0,001 ^a	0,002 ^a	326,67 (574,00)	0,312
IL-23A	+	21,29 (23,0510)	6,52 (8,68)	<0,001 ^a	0,002 ^a	36,17 (19,73)	0,141
IL-23R	+	32,25 (64,88)	6,83 (12,79)	<0,001 ^a	0,002 ^a	27,46 (168,96)	0,063
IL-6	+	163,85 (559,28)	42,52 (115,48)	0,002 ^a	0,003 ^a	30,23 (567,87)	0,150
IL-6R	-	2,45 (9,70)	1,31 (2,98)	0,141	0,150	1,43 (2,22)	0,347
TNF- α	+	193,09 (457,85)	39,06 (112,66)	0,091	0,117	203,35 (513,91)	0,199
IL17-A		1153,41 (5288,85)	47,47 (228,30)	<0,001	0,002	137,69 (201,50)	0,094

TYK2, tirosina quinase-2; IL, interleucina; R, receptor; PASI, Psoriasis Area Severity Index; FDR, taxa de falsas descobertas controlada pelo método de Benjamini-Hochberg; IIQ, intervalo interquartil; +, regulação positiva clinicamente relevante de acordo com a quantificação relativa apresentando associação positiva mínima de 2×; -, regulação negativa clinicamente relevante de acordo com a quantificação relativa apresentando associação negativa mínima de 2×; -, sem associação.

^a p < 0,05.

^b Não foi observada diferença significativa entre os níveis de expressão gênica de controles saudáveis em comparação aos subgrupos de psoríase divididos pelo endótipo dependente de TYK2.

Tabela 3 Comparação das características demográficas e clínicas entre os dois diferentes grupos endotípicos de pacientes com psoríase identificados neste estudo

	Endótipo dependente de TYK2	Outros pacientes com psoríase	p-valor
Sexo (n)			0,623
Feminino	9	21	
Masculino	10	15	
Mediana de idade (IIQ)	55,00 (21,50)	46,50 (23,25)	0,190
Perda da resposta ao tratamento sistêmico (n)^a	9	10	0,087
PASI > 10 (n)	6	6	0,352
PASI > 5 (n)	10	7	0,026 ^a
Mediana do PASI (IIQ)	5,6 (8,65)	0,6 (2,50)	0,021 ^a
Mediana do DLQI (IIQ)	12,00 (15)	1,50 (8)	0,034 ^a
Envolvimento ungueal (n)	8	8	0,218
Envolvimento do couro cabeludo (n)	6	10	1,000
Envolvimento genital (n)	5	8	0,749
Envolvimento palmoplantar (n)	6	10	1,000
Artrite psoriásica (n)	4	13	0,360
Total (n)	19	36	

TYK2, tirosina quinase-2; n, número de pacientes; IIQ, intervalo interquartil; PASI, Psoriasis Area Severity Index.

^a p < 0,05.

Discussão

O gene *TYK2* recebeu recentemente atenção substancial por sua importância clínica e terapêutica na psoríase.^{3,4} *TYK2* é uma tirosina quinase que pertence à família JAK. O gene está localizado no cromossomo 19p13 e codifica uma quinase que promove a transcrição de *IL-17* via fosforilação de

STAT3, desempenhando papel crítico na resposta patogênica das células T CD4⁺.²³ A figura 2 mostra esquema da influência das células T CD4⁺ ou CD8⁺ circulantes no *loop* inflamatório na psoríase.

A expressão gênica de mediadores envolvidos na via *TYK2* foi quantificada e relacionada a um fenótipo específico da psoríase. Foi observado que, em comparação com controles

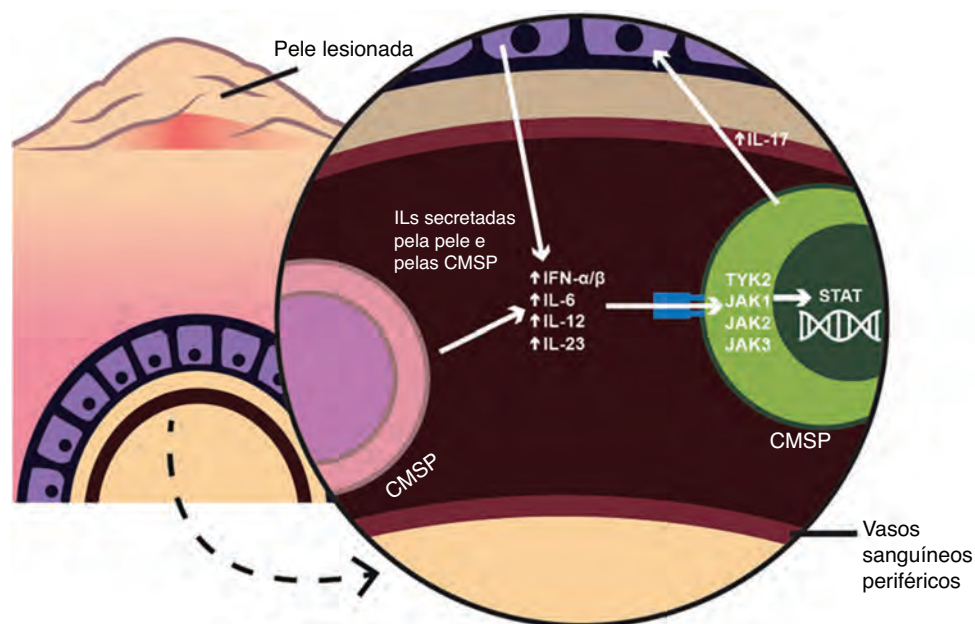


Figura 2 Este esquema apresenta a influência das células T CD4+ ou CD8+ nas células mononucleares do sangue periférico e sua influência no *loop* inflamatório em pacientes com psoríase. *IL*, interleucina; *CMSF*, células mononucleares do sangue periférico; *IFN*, interferon; *TYK*, tirosina quinase; *JAK*, Janus quinase; *STAT*, transdutor de sinal e ativador da transcrição.

saudáveis, os pacientes com psoríase apresentavam expressão gênica QR da via *TYK2* semelhante ou reduzida em suas CMSP, independentemente de terem sido submetidos a tratamento com medicamentos sistêmicos. Essa regulação negativa sistêmica já foi descrita em estudos de *microarray*, incluindo número limitado de pacientes.²⁴ Em pacientes tratados com medicamentos sistêmicos, espera-se supressão imunológica; entretanto, em pacientes sem tratamento sistêmico, a expressão diminuída de mediadores em CMSP pode ser resultado do aumento da adesão de células mononucleares efetoras circulantes à inflamação cutânea local, resultando na depleção dessas células.²⁵

Na segunda etapa, foi constatado que a expressão do gene *TYK2* estava regulado positivamente nas CMSP de pacientes com psoríase com PASI > 10. No entanto, a amplitude da expressão do gene *TYK2* QR era muito ampla, impedindo o uso desse marcador isoladamente para identificar a perda da resposta ao tratamento sistêmico. Em seguida, foi utilizada a técnica de agrupamento hierárquico para revelar que 19 dos 55 pacientes avaliados nessa etapa apresentaram regulação positiva clara dos genes envolvidos na via de sinalização dependente de *TYK2*. Esses pacientes apresentaram escores PASI e DLQI mais elevados (tabela 3). Embora o número de pacientes em uso de medicamentos anti-IL-23 tenha sido de apenas sete, é importante ressaltar que, na população total, nenhum paciente em uso de medicamentos biológicos anti-IL-23 apresentou PASI > 10, embora alguns deles apresentassem DLQI > 10. Esse resultado é consistente com ensaios clínicos anteriores, que demonstraram resposta dependente de PASI impressionante em pacientes em uso de bloqueadores de IL-23.^{26,27}

Foram encontrados três pacientes heterozigotos para SNP protetor relacionado à psoríase, também conhecido como variante *TYK2* I684S. Essa variante resulta na redução

nos níveis de (p)-STAT4 fosforilado após a indução de *IL-12*⁴ e na função de células T CD4+ e CD8+ em CMSP. A frequência da variante *TYK2* I684S varia de 1% a 9% na população.²⁸ A associação entre a regulação positiva de mediadores envolvidos na ativação canônica de *TYK2* (*IL-12A*, *IL-12B*, *IL-23A*, *IL-23R*, *IL-6* e *IL-6R*) e fenótipos específicos foi avaliada, e foi identificado um grupo de pacientes com psoríase que não utilizava medicamentos anti-*IL-12/23* ou anti-*IL-23* e que apresentava escores PASI mais elevados. Marcadores individuais não foram úteis para a associação fenotípica com psoríase, mas a utilidade da avaliação simultânea de um conjunto de marcadores é promissora.²⁹ Outras limitações do estudo devem ser reconhecidas, incluindo o potencial para fatores de confusão, que são uma preocupação inevitável em qualquer estudo observacional. Embora tais fatores possam de fato causar preocupação, todas as análises de subgrupos conduzidas neste artigo indicaram regulação positiva significativa da via inflamatória dependente de *TYK2* em pacientes que apresentaram perda de resposta a tratamentos sistêmicos.

Embora este estudo seja um dos maiores do gênero a explorar a análise complexa da expressão gênica no sangue de pacientes com psoríase, o tamanho relativamente modesto da amostra, particularmente entre pacientes em uso de bloqueadores de IL-23, deve ser levado em consideração. No entanto, os achados aqui apresentados ressaltam a necessidade de futuros ensaios clínicos para investigar a eficácia da inibição do *TYK2* em pacientes com psoríase com experiência de biológicos, especialmente aqueles que atualmente utilizam os medicamentos biológicos mais eficazes disponíveis no mercado. Esses ensaios podem potencialmente abrir caminho para opções de tratamento mais personalizadas e eficazes, trazendo esperança renovada aos pacientes que enfrentam essa condição desafiadora.

Os desenvolvimentos recentes no tratamento da psoríase têm se concentrado na resposta imunológica dependente do *TYK2*. O deucravacitinibe é um inibidor oral, seletivo e alostérico do *TYK2*, licenciado para o tratamento da psoríase em placas em alguns países.³⁰ O presente estudo revelou que a atividade da via do *TYK2* pode ser regulada positivamente em pacientes que não respondem a medicamentos biológicos anti-TNF e anti-IL-17. Esse achado sugere que o deucravacitinibe pode ser opção promissora para pacientes que necessitam de tratamento de segunda ou terceira linha.

A relação bem-sucedida de genótipos previamente descritos com os fenótipos clínicos de um grupo de pacientes com psoríase que apresentou perda de resposta ao tratamento sistêmico reforça a importância da avaliação simultânea de múltiplos marcadores moleculares para o desenvolvimento de novas ferramentas para a avaliação de pacientes com psoríase.

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Paola Borges Eckstein Canabrava: Concepção; investigação; elaboração e redação-revisão e edição.

Role Stanley Beauge: Investigação.

Samir de Figueiredo Azouz: Investigação.

Renata Vellozo Timbó: *Software*; validação; análise formal.

Luciana Pereira Freire Martins: *Software*; validação; análise formal.

Bruna Côrtes Rodrigues: *Software*; validação.

Naiara Daris dos Santos: Investigação.

Marcella Palhano Medeiros: Investigação; validação.

Andréa Monteiro de Araújo: Curadoria de dados.

Agenor de Castro Moreira dos Santos Júnior: Metodologia.

Carla Nunes de Araújo: Investigação; *software*; análise formal.

Otávio de Toledo Nóbrega: Investigação; *software*; análise formal.

Patrícia Shu Kurizky: Investigação; elaboração e redação-revisão e edição.

Licia Maria Henrique da Motta: Metodologia; recursos.

Ciro Martins Gomes: Investigação; supervisão; administração de projetos.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

Os autores gostariam de expressar sua sincera gratidão à equipe do Hospital Universitário de Brasília pelo apoio inabalável à conclusão bem-sucedida desta pesquisa.

Apêndice. Material suplementar

Pode consultar o material suplementar para este artigo na sua versão eletrônica disponível em doi:10.1016/j.abdp.2025.501165.

Referências

1. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of Psoriasis: a review. *JAMA*. 2020;323:1945–60.
2. Boehncke WH. Systemic inflammation and cardiovascular comorbidity in Psoriasis patients: causes and consequences. *Front Immunol*. 2018;9:579.
3. Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2; Strange A, Capon F, Spencer CC, Knight J, Weale ME, et al. Genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet*. 2010;42:985–90.
4. Enerbäck C, Sandin C, Lambert S, Zawistowski M, Stuart PE, Verma D, et al. The psoriasis-protective *TYK2* I684S variant impairs IL-12 stimulated pSTAT4 response in skin-homing CD4+ and CD8+ memory T-cells. *Sci Rep*. 2018;8:7043.
5. Puig L, Julià A, Marsal S. The pathogenesis and genetics of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:535–45.
6. Krishnan VS, Köks S. Transcriptional basis of psoriasis from large scale gene expression studies: The importance of moving towards a precision medicine approach. *Int J Mol Sci*. 2022;23:6130.
7. Zhu D, Yao S, Wu H, Ke X, Zhou X, Geng S, et al. A transcriptome-wide association study identifies novel susceptibility genes for psoriasis. *Hum Mol Genet*. 2021;31:300–8.
8. Segundo-Val IS, Sanz-Lozano CS. Introduction to the gene expression analysis. *Methods Mol Biol*. 2016;1434:29–43.
9. Ray-Jones H, Eyre S, Barton A, Warren RB. One SNP at a Time: Moving beyond GWAS in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2016;136:567–73.
10. Tam V, Patel N, Turcotte M, Bossé Y, Paré G, Meyre D. Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nat Rev Genet*. 2019;20:467–84.
11. 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.
12. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1029–72.
13. Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, Davis DMR, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:1445–86.
14. Gallo V, Egger M, McCormack V, Farmer PB, Ioannidis JPA, Kirsch-Volders M, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology-molecular epidemiology STROBE-ME: an extension of the STROBE statement. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:1350–63.
15. Furue K, Ito T, Tsuji G, Nakahara T, Furue M. The CCL20 and CCR6 axis in psoriasis. *Scand J Immunol*. 2020;91:e12846.

16. Zhang X, Yin M, Zhang LJ. Keratin 6, 16 and 17-critical barrier alarmin molecules in skin wounds and psoriasis. *Cells*. 2019;8:807.
17. Lee HJ, Hong YJ, Kim M. Angiogenesis in chronic inflammatory skin disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22:12035.
18. Takahashi H, Iinuma S, Honma M, Iizuka H. Increased serum C-reactive protein level in Japanese patients of psoriasis with cardio- and cerebrovascular disease. *J Dermatol*. 2014;41:981–5.
19. Pellenz FM, Dieter C, Lemos NE, Bauer AC, de Souza BM, Crispim D. Association of TYK2 polymorphisms with autoimmune diseases: A comprehensive and updated systematic review with meta-analysis. *Genet Mol Biol*. 2021;44:e20200425.
20. Catlett IM, Hu Y, Gao L, Banerjee S, Gordon K, Krueger JG. Molecular and clinical effects of selective tyrosine kinase 2 inhibition with deucravacitinib in psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:2010–20.
21. Kim J, Oh CH, Jeon J, Baek Y, Ahn J, Kim DJ, et al. Molecular phenotyping small (Asian) versus large (Western) plaque psoriasis shows common activation of IL-17 pathway genes but different regulatory gene sets. *J Invest Dermatol*. 2016;136:161–72.
22. Li Z, Rotival M, Patin E, Michel F, Pellegrini S. Two common disease-associated TYK2 variants impact exon splicing and TYK2 dosage. *PLoS One*. 2020;15:e0225289.
23. Oyamada A, Ikebe H, Itsumi M, Saiwai H, Okada S, Shimoda K, et al. Tyrosine kinase 2 plays critical roles in the pathogenic CD4 T cell responses for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2009;183:7539–46.
24. Lee SK, Jeon EK, Kim YJ, Seo SH, Kim CD, Lim JS, et al. A global gene expression analysis of the peripheral blood mononuclear cells reveals the gene expression signature in psoriasis. *Ann Dermatol*. 2009;21:237–42.
25. Golden JB, Groft SG, Squeri MV, Debanne SM, Ward NL, McCormick TS, et al. Chronic psoriatic skin inflammation leads to increased monocyte adhesion and aggregation. *J Immunol*. 2015;195:2006–18.
26. 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.
27. 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 (Heidelb)*. 2022;12:561–75.
28. Sollis E, Mosaku A, Abid A, Buniello A, Cerezo M, Gil L, et al. The NHGRI-EBI GWAS catalog: knowledgebase and deposition resource. *Nucleic Acids Res*. 2023;51:D977–85.
29. Guo P, Luo Y, Mai G, Zhang M, Wang G, Zhao M, et al. Gene expression profile based classification models of psoriasis. *Genomics*. 2014;103:48–55.
30. Strober B, Thaçi D, Sofen H, Kircik L, Gordon KB, Foley P, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 program for evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88:40–51.



ARTIGO ORIGINAL

Relação das respostas do FricTest® com o *Urticaria Activity Score*, *Urticaria Control Test* e escalas de qualidade de vida em pacientes com dermatografismo sintomático^{☆,☆☆}



Ömer Faruk Kırışç ①^a, Mustafa Tosun ①^{a,*}, Rukiye Yasak Güner ①^b e Melih Akyol ①^b

^a Departamento de Dermatologia, Osmaniye Düzici Hospital, Osmaniye, Turquia

^b Departamento de Dermatologia, Sivas Cumhuriyet University Medicine Faculty, Sivas, Turquia

Recebido em 19 de maio de 2024; aceito em 29 de julho de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Dermatografismo;
Qualidade de vida;
Urticária

Resumo

Fundamentos: O FricTest® é usado como ferramenta valiosa para diagnosticar e conduzir testes de limiar para dermatografismo sintomático (DS).

Objetivo: O objetivo deste estudo foi comparar o *Urticaria Activity Score* (UAS), o *Urticaria Control Test* (UCT), a Escala Analógica Visual (EVA), o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) e o *Chronic Urticaria-Specific Quality of Life* (CU-QoL) usados para avaliar a atividade e o controle da doença no seguimento de pacientes com urticária e as respostas do FricTest usadas no diagnóstico de dermatografismo.

Métodos: No presente estudo, foram incluídos 71 pacientes com DS. O FricTest 4.0 foi realizado em todos os pacientes na linha basal e no primeiro mês. Foram realizadas as correlações dos escores do FricTest com UCT, UAS, EVA, DLQI e CU-QoL no início, bem como as mudanças nas respostas do tratamento nos escores médios no primeiro mês.

Resultados: Nas análises de correlação, foram observadas correlações positivas entre os escores UAS, DLQI e CU-QoL e mudanças nas respostas do FricTest de 4,5 mm e 4 mm da linha basal até o primeiro mês de tratamento ($p < 0,05$). Não foram encontradas correlações significantes entre as respostas do FricTest de 3,5 mm e 3 mm e os escores de CU-QoL, UAS, DLQI e EVA ($p > 0,05$).

Limitações do estudo: Este estudo inclui resultados de amostra pequena, e ensaios clínicos em larga escala são necessários.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501147>

☆ Como citar este artigo: Kırışç ÖF, Tosun M, Güner RY, Akyol M. The relationship of Fric test responses with an urticaria activity score, urticaria control test and quality of life scales in patients with symptomatic dermatographism. *An Bras Dermatol.* 2025;100:501147.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Sivas Cumhuriyet University, Sivas, Turquia.

* Autor para correspondência.

E-mail: doktor699@hotmail.com (M. Tosun).

Conclusão: As mudanças nas respostas do FricTest de 4,5 mm e 4 mm ao tratamento foram mais sensíveis na detecção de mudanças nos escores UCT, UAS, CU-QoL e DLQI do que as respostas do FricTest de 3,5 mm e 3 mm.

© 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

Dermografismo sintomático (DS) é caracterizado por pápulas que aparecem na pele após pressão ou trauma. O significado literal do termo é “escrita na pele”. O dermografismo é observado em aproximadamente 2% a 5% da população. A forma mais comum de urticária crônica induzida é o DS (urticária dermatográfica, urticária factícia), caracterizada por pápulas lineares acompanhadas de prurido ou, às vezes, sensações de queimação e ardência após leve arranhão ou fricção na pele.¹⁻⁴ O teste de provocação usando caneta de dermografômetro, o FricTest® ou um objeto rombo e liso, como a ponta de caneta esferográfica ou espátula de madeira, confirma o diagnóstico de DS com base no histórico do paciente. A pele volar do antebraço ou da parte superior da região dorsal é desenhada com um objeto rombo para provocação, e considera-se positiva a presença de pápulas acompanhadas de prurido, queimação e sensações de ardência após 10 minutos.⁵

O *Urticaria Activity Score* (UAS) é usado para avaliar a gravidade da urticária crônica com base no número de pápulas e na intensidade do prurido na semana anterior.⁶ O *Urticaria Control Test* (UCT) avalia o controle da doença em pacientes com urticária crônica nas últimas quatro semanas, com foco nos sintomas, controle dos sintomas, impacto na qualidade de vida e eficácia do tratamento.⁷ O *Chronic Urticaria-Specific Quality of Life* (CU-QoL) avalia os impactos físicos, diários e psicossociais da urticária crônica nas últimas duas semanas.⁸ O *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) é um questionário amplamente utilizado, simples e claro, que determina o impacto das doenças cutâneas e tratamentos nos sintomas, emoções, atividades diárias, lazer, trabalho, escola e interações sociais dos pacientes.⁹ O tratamento da urticária compreende dois elementos principais: evitar fatores desencadeantes e tratamento médico. Os anti-histamínicos H1 de segunda geração são os agentes de primeira escolha no tratamento farmacológico, com omalizumabe e ciclosporina formando o segundo e terceiro estágios do algoritmo de tratamento de controle da doença, respectivamente.^{1,10-12}

Este estudo tem como objetivo avaliar a relação entre as respostas do FricTest, os escores de atividade da doença (UAS, UCT e Escala Visual Analógica – EVA) e as escalas de Qualidade de Vida (CU-QoL e DLQI) em pacientes com DS. Foi investigado o potencial do FricTest como ferramenta para avaliar a gravidade da doença e prever seu impacto na qualidade de vida.

Métodos

O Comitê de Ética local aprovou o presente estudo (número de aprovação: 2022-09/03, data: 20.09.2022). Este estudo incluiu 71 pacientes com DS que foram monitorados no Hospital UCARE (*Urticaria Centers of Reference and Excel-*

lence) entre outubro de 2022 e março de 2023. Os pacientes estavam usando anti-histamínicos H1 de segunda geração e omalizumabe.

Foi obtido o termo de consentimento informado de todos os participantes, que foram informados sobre o estudo. Foram excluídos pacientes menores de 18 anos, aqueles em tratamento imunossupressor e aqueles recebendo esteroides sistêmicos. As informações demográficas de todos os participantes foram registradas.

UAS, UCT e EVA foram utilizadas para avaliar a gravidade e o controle da doença. Neste estudo, também foram utilizados DLQI e CU-QoL para avaliar o comprometimento da qualidade de vida.

Desenho e avaliação do estudo com base nas respostas do FricTest, Urticaria Activity Score, Urticaria Control Test e ferramentas de qualidade de vida

O FricTest® 4.0 (Moxie, Alemanha) foi aplicado perpendicularmente à pele da região dorsal com pressão tal que todos os pinos (4,5 mm, 4 mm, 3,5 mm e 3 mm) fizeram contato completo (fig. 1). O FricTest foi aplicado na região dorsal dos pacientes do presente estudo, tanto na linha basal quanto durante o primeiro mês de tratamento. As larguras das pápulas formadas no décimo minuto foram medidas usando paquímetro digital dentro dos quatro cantos do FricTest (4,5 mm, 4 mm, 3,5 mm e 3 mm) e registradas em centímetros. Foram calculados os escores de atividade da urticária (UAS) diários na linha basal e durante o primeiro mês de tratamento, somando os escores de sete dias, para avaliar a gravidade da atividade da urticária. O teste de controle da urticária (UCT) também foi aplicado na linha basal e no primeiro mês de tratamento para avaliar a gravidade da doença e a resposta ao tratamento.

Solicitou-se aos pacientes que avaliassem queixas de prurido e queimação em uma escala de 10 pontos, 10 minutos após a aplicação do FricTest no exame inicial e no exame realizado no primeiro mês e registrados como pontuações EVA (10 pontos indicam o prurido e sensação de queimação mais graves, 0 ponto indica nenhum prurido e sensação de queimação). Também foram administrados os questionários DLQI e CU-QoL no início e no primeiro mês de tratamento para avaliar o impacto da doença urticariforme nas atividades diárias, casa, trabalho, vida escolar, relacionamentos sociais, sono, nutrição, cuidados pessoais e *status* psicossocial.

Foram analisadas as correlações entre as alterações métricas nas respostas do FricTest inicial e no primeiro mês e as alterações nos escores UAS, UCT, CU-QoL, DLQI e EVA para o mesmo período.

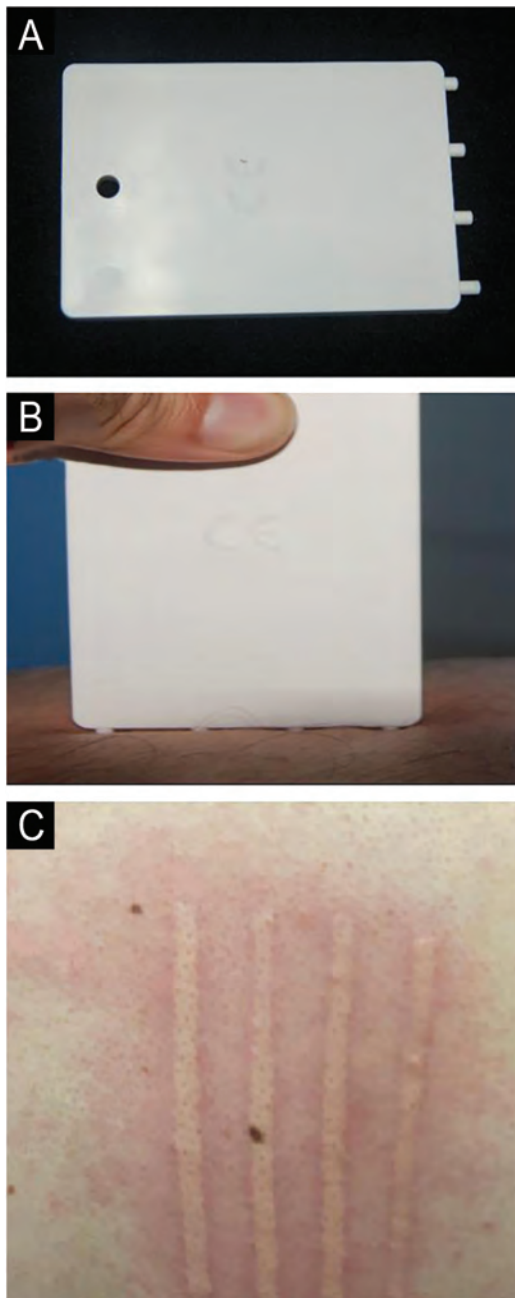


Figura 1 FricTest para determinar o dermatografismo. (A) Fric-Test 4.0. (B) FricTest aplicado perpendicularmente à pele. (C) Pápulas no décimo minuto como resultado do FricTest.

Análise estatística

Os dados coletados deste estudo foram inseridos no pacote de *software* SPSS (versão 22.0) para avaliação. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para avaliar a normalidade da distribuição contínua de dados. Foram calculados a média, DP, mediana (mín.-máx.), frequência e porcentagens para variáveis quantitativas como estatísticas descritivas. O teste de Qui-quadrado foi utilizado para comparar proporções categóricas. O teste U de Mann-Whitney foi usado para comparar dois grupos independentes, e o teste de Wilcoxon para comparar dois grupos dependentes. O teste de correlação de

Tabela 1 Dados demográficos de pacientes com dermatografismo sintomático (n = 71)

<i>Idade, anos</i>	
Mín-máx (mediana)	18-75 (41)
Média ± DP	41,5 ± 15,0
<i>IMC, kg/m²</i>	
Mín-máx (mediana)	14,2-57,8 (26,4)
Média ± DP	27,4 ± 6,6
<i>Tempo de diagnóstico de urticária (anos)</i>	
Mín-máx (mediana)	0,15-21,0 (4)
Média ± DP	5,8 ± 5,6
<i>Sexo</i>	
Masculino	18 (25,4%)
Feminino	53 (74,6%)
<i>Situação de trabalho</i>	
Sem trabalho	42 (59,16%)
Trabalhando	29 (40,84%)
<i>Estado civil</i>	
Casado (a)	52 (73,24%)
Solteiro (a)	19 (26,76%)
<i>Nível de escolaridade</i>	
Ensino Fundamental	32 (45,07%)
Ensino Médio	18 (25,35%)
Ensino Superior	21 (29,57%)
<i>Tabagismo</i>	
Não	54 (76,05%)
Sim	17 (23,9%)
<i>Etilismo</i>	
Não	64 (90,14%)
Sim	7 (9,85%)

DP, desvio-padrão; IMC, índice de massa corporal.

Spearman foi aplicado e o nível de significância (valor de p) foi estabelecido em 0,05.

Resultados

Os dados demográficos dos pacientes com DS são mostrados na tabela 1.

Houve diminuição estatisticamente significativa nas respostas do FricTest (4,5 mm, 4 mm, 3,5 mm e 3 mm) da linha basal até o primeiro mês de tratamento ($p < 0,05$). Além disso, houve diminuição estatisticamente significativa nos escores UAS, CU-QoL, DLQI e EVA da linha basal até o primeiro mês de tratamento ($p < 0,05$). Adicionalmente, houve aumento estatisticamente significativo nos escores UCT da linha basal até o primeiro mês de tratamento ($p < 0,05$) (tabela 2; figs. 2 e 3).

A resposta do FricTest de 4,5 mm mostrou correlação positiva com CU-QoL ($r = 0,352$; $p = 0,003$), UAS ($r = 0,402$; $p = 0,001$) e DLQI ($r = 0,369$; $p = 0,002$) da linha basal até o primeiro mês de tratamento. A resposta do FricTest de 4,5 mm mostrou correlação negativa com o escore UCT ($r = -0,398$; $p = 0,001$). Nenhuma correlação estatisticamente significativa foi encontrada entre a resposta do FricTest de 4,5 mm e o escore EVA ($r = 0,180$; $p = 0,142$). A resposta do FricTest de 4 mm apresentou correlação positiva com CU-QoL ($r = 0,312$; $p = 0,009$), UAS ($r = 0,341$; $p = 0,004$) e DLQI ($r = 0,424$; $p < 0,001$) da linha basal até o primeiro

Tabela 2 Comparações de parâmetros de medida da linha basal até o primeiro mês de tratamento

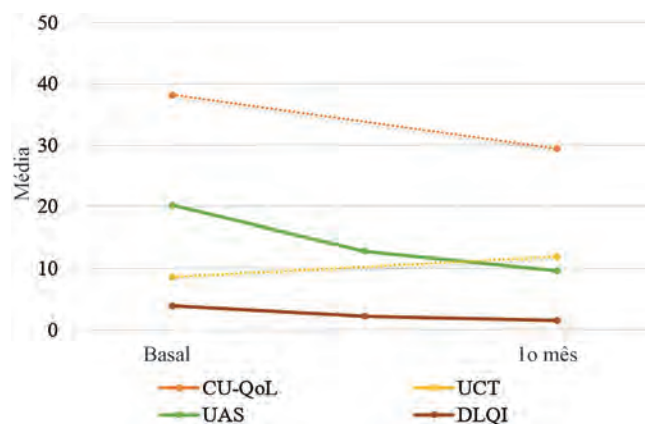
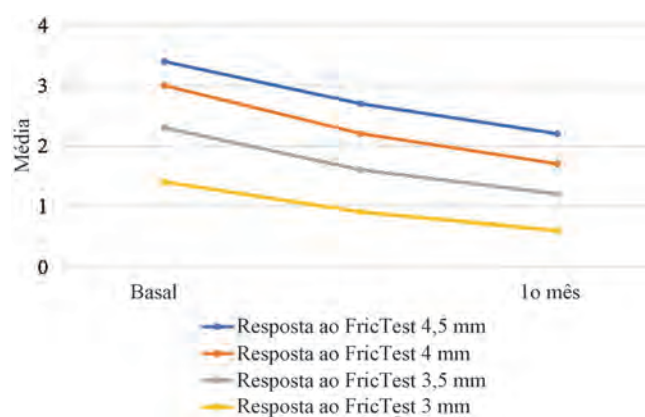
	Mín-máx (mediana) Média ± DP	p ^a
CU-QoL basal	25-74 (38) 38,2 ± 10,4	< 0,001
CU-QoL do 1º mês	12-42 (27) 29,4 ± 7,1	
UCT basal	0-16 (8) 8,6 ± 4,0	< 0,001
UCT do 1º mês	4-16 (12) 11,9 ± 2,7	
UAS basal	3-39 (21) 20,2 ± 8,8	< 0,001
UAS do 1º mês	0-28 (9) 9,6 ± 6,8	
DLQI basal	0-21 (3) 3,9 ± 3,4	< 0,001
DLQI do 1º mês	0-9 (1) 1,5 ± 1,2	
FricTest basal de 4,5 mm	1,6-6,3 (3,2) 3,4 ± 1,0	< 0,001
FricTest de 4,5 mm no 1º mês	0-4,6 (2,2) 2,2 ± 0,9	
FricTest basal de 4 mm	1,2-5,6 (2,9) 3,0 ± 1,0	< 0,001
FricTest de 4 mm no 1º mês	0-4,2 (2) 1,7 ± 1,1	
FricTest basal de 3,5 mm	0-4,7 (2,4) 2,3 ± 1,3	< 0,001
FricTest de 3,5 mm no 1º mês	0-4 (1,5) 1,2 ± 1,2	
FricTest basal de 3 mm	0-4,2 (1,5) 1,4 ± 1,5	< 0,001
FricTest de 3 mm no 1º mês	0-3,7 (0) 0,6 ± 1,1	
EVA basal mm	0-10 (4) 3,8 ± 2,8	< 0,001
EVA no 1º mês	0-10 (1) 2,1 ± 2,5	

^a O nível de significância (valor de p) foi aceito como 0,05.

CU-QoL, *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire*; UAS, *Urticaria Activity Score*; UCT, *Urticaria Control Test*; DLQI, *Dermatology Life Quality Index*; EVA, Escala Visual Analógica.

mês de tratamento. A resposta do FricTest de 4 mm apresentou correlação negativa com o escore UCT ($r = -0,397$; $p = 0,001$). Nenhuma correlação estatisticamente significativa foi encontrada entre a resposta do FricTest de 4 mm e o escore EVA ($r = 0,187$; $p = 0,130$) (tabela 3).

Não houve correlação estatisticamente significativa entre a resposta do FricTest de 3,5 mm com CU-QoL ($r = 0,097$; $p = 0,422$), UAS ($r = 0,196$; $p = 0,102$), DLQI ($r = 0,255$; $p = 0,052$), escore UCT ($r = -0,194$; $p = 0,105$) e escore EVA ($r = 0,010$; $p = 0,936$) da linha basal até o primeiro mês de tratamento. Além disso, não houve correlação estatisticamente significativa entre a resposta do FricTest de 3 mm e CU-QoL ($r = 0,233$; $p = 0,052$), UAS ($r = 0,228$; $p = 0,058$), DLQI ($r = 0,152$; $p = 0,210$) ou escore EVA ($r = 0,083$; $p = 0,504$) da

**Figura 2** Alterações no CU-QoL, UCT, UAS e DLQI durante o processo de tratamento.**Figura 3** Alterações nas respostas do FricTest mm durante o processo de tratamento.

linha basal até o primeiro mês de tratamento. Houve apenas uma correlação negativa estatisticamente significativa entre a resposta do FricTest de 3 mm e o escore UCT ($r = -0,344$; $p = 0,004$) (tabela 3).

Discussão

DS é o subtipo mais comum de urticária crônica induzida, limitando significativamente a funcionalidade diária, o desempenho no trabalho e na escola e a qualidade de vida dos pacientes em decorrência de seus efeitos psicossociais. Para o diagnóstico de DS, podem ser usadas ferramentas de provocação como a caneta de dermatômetro, o FricTest ou um objeto liso de ponta romba. Schoepke et al. descobriram que o FricTest 4.0 é 100% sensível e 100% específico no diagnóstico de DS.¹³ O presente estudo utilizou o FricTest® 4.0 (Moxie, Alemanha), e os valores correspondentes foram registrados para quatro pontas diferentes (4,5 mm, 4 mm, 3,5 mm e 3 mm) em milímetros. Foi investigada a correlação desses valores com escores de atividade da doença e escalas de qualidade de vida.

No presente estudo, foi observada correlação positiva significativa entre a alteração na resposta do FricTest 4,5 mm da linha basal até o primeiro mês de tratamento e mudanças no CU-QoL, UAS e DLQI, e correlação negativa significativa com

Tabela 3 Análise de correlação das alterações nas respostas do FricTest da linha basal até o primeiro mês de tratamento com diferentes medidas

Diferenças entre a linha basal e o 1º mês	Resposta do FricTest de 4,5 mm da linha basal ao 1º mês	
	R	p ^a
CU-QoL	0,352	0,003
UCT	-0,398	0,001
UAS	0,402	0,001
DLQI	0,369	0,002
EVA	0,180	0,142
Diferenças entre a linha de base e o 1º mês	Resposta do FricTest de 4 mm da linha de base ao 1º mês	
	R	p ^a
CU-QoL	0,312	0,009
UCT	-0,397	0,001
UAS	0,341	0,004
DLQI	0,424	< 0,001
EVA	0,187	0,130

^a O nível de significância (valor de p) foi aceito como 0,05.

CU-QoL, *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire*; UCT, *Urticaria Control Test*; UAS, *Urticaria Activity Score*; DLQI, *Dermatology Life Quality Index*; EVA, Escala Visual Analógica.

a mudança no escore UCT. Da mesma maneira, a mudança na resposta do FricTest de 4 mm da linha basal até o primeiro mês de tratamento também mostrou correlação positiva significativa com mudanças no CU-QoL, UAS e DLQI, bem como correlação negativa significativa com alterações no UCT. Entretanto, não foi detectada nenhuma relação significativa entre a mudança nas respostas do FricTest de 4,5 mm e 4 mm da linha basal até o primeiro mês de tratamento e o escore EVA.

Nenhuma correlação significativa foi encontrada entre as respostas do FricTest de 3,5 mm e 3 mm e mudanças nos escores CU-QoL, UAS, EVA e DLQI. Além disso, nenhuma relação significativa foi identificada entre alterações na resposta do FricTest de 3,5 mm da linha basal até o primeiro mês de tratamento e alterações no escore UCT. Entretanto, correlação negativa significativa foi encontrada entre a alteração na resposta do FricTest de 3 mm da linha basal até o primeiro mês de tratamento e alteração no escore UCT. Considerando que o aumento nos escores UCT indica melhor controle da urticária, a correlação negativa entre as mudanças no escore UCT e as respostas do FricTest é consistente com outros achados do presente estudo.

Com base nesses resultados, pode-se inferir que os resultados dos testes correspondendo às respostas de 4,5 mm e 4 mm podem fornecer informações mais precisas na previsão de alterações nos escores CU-QoL, UCT, UAS e DLQI, bem como na avaliação da atividade da doença e seu impacto na qualidade de vida, em comparação com as respostas para os testes com extremidades de 3,5 mm e 3 mm.

Can et al. utilizaram o escore do *Total Fric Test* (TFS) em seu estudo, que avaliou 58 pacientes e incluiu consultas iniciais e seguimentos de um mês. Em seu estudo, as mudanças no TFS mostraram correlação positiva moderada com mudanças no DLQI, e uma correlação negativa significativa foi encontrada entre mudanças no TFS e a avaliação global do médico sobre o controle da doença. Entretanto, no mesmo estudo, enquanto as mudanças médias no TFS

mostraram correlação negativa, mas não significativa, com alterações no UCT, nenhuma correlação foi encontrada entre alterações nos escores de prurido, a avaliação global do paciente sobre a gravidade da doença e alterações no TFS. Foram medidos os tamanhos de reação para as quatro extremidades diferentes do FricTest em milímetros no presente estudo, sem utilizar o TFS; em vez disso, foram usadas as diferenças nas medidas em milímetros para a análise de correlação. No presente estudo, a correlação das alterações das extremidades de 4,5 mm e 4 mm do FricTest da linha basal até o primeiro mês de tratamento com DLQI se apoiam mutuamente. Além disso, a correlação positiva dessas alterações com CU-QoL, UAS e DLQI e a correlação negativa significativa com UCT indicam que a sensibilidade do escore do *Total Fric Test* para refletir a gravidade da doença pode ser baixa. Isso sugere a necessidade de registrar as medidas em milímetros ou desenvolver um novo método de escore.¹⁴

No estudo de Ferreira et al. comparando a qualidade de vida de pacientes com urticária crônica com suas propriedades psicométricas, o CU-QoL foi altamente correlacionado com DLQI, diferenciando com sucesso entre diversos graus de vermelhidão e prurido.¹⁵ Embora o presente estudo não tenha examinado diretamente a relação entre essas duas ferramentas de medida, foi observado que elas se correlacionam de modo semelhante com as alterações nas respostas do FricTest. Particularmente, a alteração nas respostas do FricTest de 4,5 mm e do FricTest de 4 mm da linha basal até o primeiro mês de seguimento foi correlacionada com as mudanças no DLQI e CU-QoL. Esse resultado apoia a conclusão de que as extremidades do FricTest de 4,5 mm e 4 mm são mais sensíveis no seguimento do paciente.

O estudo de Can e Kocatürk incluiu pacientes com DS. O estudo validou as respostas ao tratamento com escores aumentados do UCT, avaliações globais de médicos sobre o controle da doença, diminuição dos escores DLQI e avaliações globais de pacientes sobre a gravidade da doença.

O tratamento com omalizumabe foi administrado a 18 pacientes no estudo e, na 24ª semana, as taxas de resposta total dos pacientes aumentaram para 86%. Com o tempo, os escores UCT aumentaram significativamente e os escores EVA diminuíram.¹⁶

Limitações

Uma limitação do presente estudo é que ele inclui resultados de amostra pequena, e ensaios clínicos em larga escala são necessários. Estudos futuros avaliando os resultados do FricTest de maneira mais abrangente podem ajudar a entender melhor as respostas dos pacientes ao tratamento e personalizar os planos de tratamento.

Conclusão

O presente estudo identificou relações significantes entre alterações nos resultados do FricTest e alterações no CU-QoL, escore UCT, UAS e DLQI. Em particular, os resultados do teste correspondentes às extremidades de 4,5 mm e 4 mm do FricTest foram considerados mais sensíveis na detecção de alterações no CU-QoL, UCT, UAS e DLQI em comparação com as respostas das extremidades de 3,5 mm e 3 mm. Há correlação entre os resultados do FricTest, particularmente as extremidades de 4,5 mm e 4 mm, e outras medidas de avaliação clínica. Isso sugere que o FricTest pode ser ferramenta útil para avaliar a gravidade da doença e prever seu impacto na qualidade de vida.

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Ömer Faruk Kırac: elaboração e redação do manuscrito, metodologia, curadoria de dados, *software*, contribuiu para o seguimento clínico e manejo de pacientes.

Mustafa Tosun: Análise formal, elaboração e redação do manuscrito, aprovação da versão final do manuscrito, validação, visualização.

Rukiye Yasak Güner: Elaboração e redação do manuscrito, metodologia.

Melih Akyol: Análise formal, aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77:734–66.
2. Schoepke N, Mlynec A, Weller K, Church MK, Maurer M. Symptomatic dermatographism: an inadequately described disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:708–12.
3. Beck LA, Bernstein JA, Maurer M. A review of international recommendations for the diagnosis and management of chronic urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2017;97:149–58.
4. Weller K, Siebenhaar F, Hawro T, Altrichter S, Schoepke N, Maurer M. Clinical measures of chronic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37:35–49.
5. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias- The EAACI/GA(2)LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71:780–802.
6. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2)EN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69:868–87.
7. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the urticaria Control test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1365–72.
8. Kocatürk E, Weller K, Martus P, Aktas S, Kavala M, Sarigul S, et al. Turkish version of the chronic urticaria quality of life questionnaire: cultural adaptation, assessment of reliability and validity. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:419–25.
9. Öztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Şahin MT. Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. *Int J Dermatol*. 2006;45:1300–7.
10. Kocatürk Göncü E, Aktan Ş, Atakan N, Bülbül Başkan E, Erdem T, Koca R, et al. The Turkish guideline for the diagnosis and management of urticaria-2016. *Turkderm*. 2016;50:82–98.
11. Maurer M, Church MK, Gonçalves M, Sussman G, Sánchez-Borges M. Management and treatment of chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:16–32.
12. Dressler C, Werner RN, Eisert L, Zuberbier T, Nast A, Maurer M. Chronic inducible urticaria: a systematic review of treatment options. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1726–34.
13. Schoepke N, Abajian M, Church MK, Magerl M. Validation of a simplified provocation instrument for diagnosis and threshold testing of symptomatic dermatographism. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40:399–403.
14. Can PK, Etikan P, Kızıltaç U, Kızıltaç K, Singer R, Kocatürk E. Fric test revisited: a suggestion for a new scoring system and its correlation with urticaria control test and dermatology life quality index. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;178:76.
15. Ferreira PL, Gonçalves M, Ferreira JA, Costa AC, Todo-Bom A, Abreu CL, et al. Psychometric properties of the portuguese version of the chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q2oL). *Health Qual Life Outcomes*. 2019;17:190.
16. Can PK, Kocatürk E. Evaluation of the treatment responses with the recommended tools in patients with symptomatic dermatographism. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*. 2019;53:135–9.



ARTIGO ORIGINAL

Xeroderma pigmentoso: experiência de 12 anos em seguimento por dermatoscopia digital e microscopia confocal de reflectância em um centro de câncer no Brasil^{☆,☆☆}



Joyce Gouvêa Freire , Tatiana Cristina Moraes Pinto Blumetti ,
Rafaela Brito de Paula  e Juliana Casagrande Tavoloni Braga *

AC Camargo Cancer Center, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 30 de outubro de 2024; aceito em 1 de janeiro de 2025

PALAVRAS-CHAVE

Dermatoscopia;
Melanoma maligno;
Microscopia confocal
de reflectância;
Xeroderma
pigmentoso

Resumo

Fundamentos: Xeroderma pigmentoso (XP) é doença genética autossômica recessiva caracterizada por defeito na via de reparo por excisão de nucleotídeos (REN), responsável pelo reparo de danos ao DNA induzidos por raios ultravioleta. O sintoma mais comum em pacientes afetados é o aumento da fotossensibilidade, associado ao desenvolvimento precoce de malignidades cutâneas e internas.

Objetivo: Descrever se o seguimento de pacientes com xeroderma pigmentoso por meio de mapeamento corporal total (MCT) com dermatoscopia digital (DD) e microscopia confocal de reflectância (MCR) *in vivo* aumenta a detecção precoce de melanoma e reduz biopsias desnecessárias de lesões melanocíticas benignas.

Métodos: Doze pacientes com XP foram acompanhados por meio de MCT e DD de fevereiro de 2008 a março de 2020. O número de lesões melanocíticas excisadas (NNE) foi contado antes e depois da avaliação com MCT, DD e MCR.

Resultados: No período de rastreamento de 12 anos, 12 pacientes com XP foram acompanhados com MCT, DD e MCR. Houve aumento de melanomas mais finos e *in situ* diagnosticados após a implementação de MCT e DD no seguimento desse grupo (de 66% para 82%). A associação de tecnologias causou redução na NNE de 4,02 para 2,88 e promoveu a detecção precoce do melanoma.

Limitações do estudo: Manter o seguimento regular de alguns pacientes com XP pode ser desafiador em virtude de comorbidades e questões sociais. Embora o XP seja doença rara, isso representa um número especialmente pequeno de casos.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501182>

[☆] Como citar este artigo: Freire JG, Blumetti TC, Paula RB, Braga JC. Xeroderma Pigmentosum: a 12-year experience in digital dermoscopy and reflectance confocal microscopy follow-up at a Cancer Center in Brazil. An Bras Dermatol. 2025;100:501182.

^{☆☆} Trabalho realizado no AC Camargo Cancer Center, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mails: jcasagrande.dermato@gmail.com, juliana.braga@accamargo.org.br (J.C. Braga).

Conclusão: Pacientes com XP são geralmente submetidos a múltiplas excisões cirúrgicas, com alta morbidade. Com base na experiência dos autores, MCT, DD e MCR melhoraram a detecção precoce do melanoma e reduziram a NNE, com impacto positivo na saúde e na qualidade de vida dos pacientes.

© 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

Xeroderma pigmentoso (XP) é doença genética autossômica recessiva caracterizada por defeito na via de reparo por excisão de nucleotídeos (REN). A via REN é responsável por reparar danos ao DNA induzidos pela radiação ultravioleta (UV); portanto, o sintoma mais comum em pacientes afetados é o aumento da fotossensibilidade, associado ao desenvolvimento precoce de malignidades cutâneas e internas.¹

A doença é composta por oito grupos de complementação (A–G) com defeitos em diferentes etapas da via REN, e uma variante V do XP (XP-V), que apresenta reparo normal de fotoprodutos, mas DNA polimerase η (pol η) defeituosa.¹ Múltiplos cânceres de pele são mais comuns nos grupos XP-C, XP-E e XP-V.² A incidência de XP varia entre os diferentes países do mundo: no Japão, a incidência é de 1 em 20.000 a 40.000 nascidos vivos, enquanto nos EUA e na Europa é de 1 em 250.000 a 1.000.000 de nascidos vivos.³

As manifestações clínicas do XP são predominantemente cutâneas e oculares, mas achados neurológicos são relatados em alguns casos.¹ A fotossensibilidade é a primeira manifestação cutânea e ocorre em 50% dos pacientes, caracterizada por queimadura solar exagerada (com bolhas e eritema prolongado) com exposição mínima aos raios UV.⁴ Sardas geralmente são observadas nos primeiros 2 anos de idade.¹ Máculas hiperpigmentadas e hipopigmentadas, telangiectasias e fotoenvelhecimento prematuro também são observados na infância.

O diagnóstico precoce e as medidas de proteção solar são cruciais para a sobrevivência dos pacientes com XP. Indivíduos com menos de 20 anos apresentam risco 10.000 vezes maior de desenvolver câncer de pele não melanoma e 2.000 vezes maior de melanoma (MM) em comparação com a população em geral. A idade mediana de início do câncer de pele não melanoma é de 9 anos e, para o primeiro melanoma, é de 22 anos.¹

Foi relatado que a dermatoscopia aumenta significativamente a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico de melanoma em comparação com o exame a olho nu.⁵ No entanto, em pacientes com XP com alto número de lesões actínicas (lentigos solares, lentigos e elastose solar), o reconhecimento precoce de malignidades pode ser desafiador.⁶

Com o objetivo de melhorar o seguimento de pacientes com XP, poucos relatos mostraram que a dermatoscopia digital (DD) poderia ser útil. Salerni et al. sugeriram que o uso de fotografias basais e de seguimento da pele (fotografia de corpo inteiro), combinadas com DD, aumenta a precisão diagnóstica do melanoma maligno em pacientes de alto risco, incluindo aqueles com genodermatose semelhante ao XP. Nessa coorte, mais de 600 pacientes foram avaliados,

embora apenas três fossem XP.⁷ Em 2005, Malvey et al. descreveram a dermatoscopia de lesões cutâneas em dois pacientes com XP e, em 2009, Green et al. relataram o seguimento de uma paciente de 39 anos com XP utilizando exame e fotografia de corpo inteiro e dermatoscopia.^{6,8}

A microscopia confocal de reflectância (MCR) *in vivo*, técnica de imagem não invasiva com resolução celular, possibilita a detecção precoce do melanoma com menor taxa de excisões.⁹ Já foi comprovado que a MCR melhora a precisão diagnóstica na detecção do câncer de pele quando combinada à dermatoscopia, especialmente para lesões de difícil diagnóstico.^{9–12} Em 2019, Rocha et al. publicaram pela primeira vez o uso da MCR em lesões suspeitas dermatoscópicas, melhorando a precisão diagnóstica de malignidade em pacientes com XP.¹³

Neste estudo, os autores descrevem sua experiência no seguimento de 12 pacientes com XP no Departamento de Oncologia Cutânea do AC Camargo Cancer Center, em São Paulo, com base na fotografia de corpo inteiro associada à DD e no uso da MCR como exame complementar para evitar excisões desnecessárias.

Objetivo

Descrever se o seguimento de pacientes com XP utilizando mapeamento corporal total (MCT) com DD e MCR *in vivo* aumenta a detecção precoce de melanoma e reduz biopsias desnecessárias de lesões melanocíticas benignas.

Métodos

Doze pacientes com XP foram recuperados retrospectivamente do Departamento de Oncologia Cutânea do AC Camargo Cancer Center, São Paulo, SP, Brasil. Eles foram acompanhados com fotografia de corpo inteiro e DD de fevereiro de 2008 a março de 2020. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do AC Camargo Cancer Center (CEP 1524/11). Esses pacientes também foram encaminhados para uma equipe multidisciplinar de cirurgiões oncologistas, para avaliação oncogenética e oftalmológica, se necessário (fig. 1).

O seguimento foi realizado a cada seis meses em consultas regulares de dermatologia. As consultas dermatológicas incluíam exame dermatológico completo com dermatoscópio manual (DermLite® DermLite LCC, Califórnia), bem como fotografia de corpo inteiro e DD com Fotofinder® (Fotofinder Systems GmbH, Alemanha).

Em uma primeira etapa, imagens de corpo inteiro anteriores e atuais foram comparadas, e alterações na cor, forma e tamanho das lesões pigmentadas foram avaliadas,

Seguimento do xeroderma pigmentoso

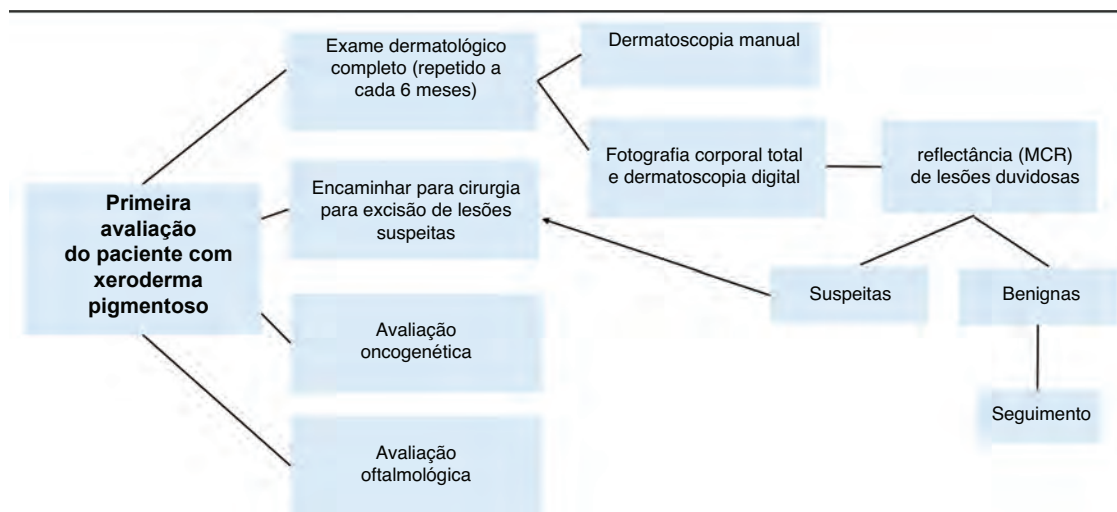


Figura 1 Fluxograma de pacientes com xeroderma pigmentoso.

e a busca por novas lesões foi realizada. A segunda etapa consistiu na avaliação das imagens de DD; as lesões melanocíticas previamente registradas foram comparadas com as imagens atuais, e novas lesões observadas foram incluídas. Lesões preexistentes ou novas lesões que apresentaram assimetria, coloração múltipla e pelo menos uma das características suspeitas dermatoscópicas associadas ao MM pela análise de padrão dermatoscópico foram incluídas.¹⁴ Nas lesões sob rastreamento, aumento de tamanho, alterações na cor e aparência das seguintes características dermatoscópicas foram consideradas suspeitas: glóbulos salpicados ou múltiplos marrons ou escuros com forma ou distribuição irregular, rede pigmentar proeminente, manchas e áreas sem estrutura. As lesões melanocíticas incluídas nos registros de DD que apresentavam características dermatoscópicas atípicas, mas sem alterações em relação às imagens anteriores, foram encaminhadas para seguimento. Novas lesões com características atípicas e aquelas com alterações sutis foram consideradas suspeitas e encaminhadas para MCR, enquanto lesões melanocíticas com características dermatoscópicas específicas de melanoma foram excisadas (conforme descrito na Análise de Padrões).¹⁴ Todas as etapas foram realizadas por dermatologistas certificados, sem o uso do sistema Fotofinder® baseado em inteligência artificial.

O exame de MCR foi realizado por dermatologista experiente, utilizando o microscópio confocal Vivascope 1500® (Lucid-Tech, Rochester, Nova York, EUA). A avaliação da MCR foi baseada em características previamente descritas para lesões melanocíticas na população em geral, seguindo a terminologia de consenso em português brasileiro e traduzidas para o inglês para fins de publicação.^{9,10} Os critérios confocais da MCR indicativos de suspeita de melanoma incluíram a presença de padrão epidérmico desorganizado e células pagetoides na epiderme, papilas sem bordas, atipia celular na junção dermoepidérmica, ninhos atípicos e células nucleadas brilhantes na derme superior.^{9,10}

O número necessário para excisão (NNE) foi calculado dividindo-se o número total de lesões melanocíticas

excisadas pelo número total de melanomas, independentemente de terem sido submetidos ou não à avaliação da MCR.

Resultados

Durante os 12 anos de seguimento, foram realizadas fotografias de corpo inteiro e DD, com mediana de seis exames por paciente (variação: 2 a 13). Três dos 12 pacientes realizaram apenas duas fotografias de corpo inteiro e DD durante o seguimento.

Cinco pacientes tiveram sua mutação molecular identificada: três mulheres no gene de reparo de DNA XP-C (C.2251-1G>C), uma mulher no XP-C (C.2251-1G>C e mutação *nonsense* c.1969G>T) e um homem no XP-V (C.1221-1224del; T408LfsX36) (tabela 1).

Entre os 12 pacientes com XP, seis (50%) eram mulheres e dois eram da mesma família (irmão e irmã). A média de idade no primeiro exame com fotografia de corpo inteiro e DD foi de 27 anos (variação: 7 a 54 anos). Os pacientes mais jovens e mais velhos submetidos à DD tinham 7 e 54 anos, respectivamente.

De acordo com os dados, todos os pacientes desenvolveram câncer de pele antes dos 11 anos; a mais jovem desenvolveu um carcinoma basocelular (CBC) aos 4, enquanto seu primeiro melanoma foi diagnosticado aos 15 anos. O paciente mais jovem com melanoma diagnosticado durante o seguimento era um menino de 7 anos.

Onze pacientes tinham histórico prévio de remoção cirúrgica de carcinoma espinocelular (CEC; n=33) e/ou CBC (n=254) e oito pacientes de melanoma (n=88) antes da primeira fotografia de corpo inteiro e DD. Cinquenta e oito (66%) de todos os MM excisados eram *in situ*, 24 (27%) foram classificados como melanoma fino (Breslow ≤ 1 mm) e quatro (5%) eram melanoma espesso (Breslow > 1 mm). O subtipo histopatológico mais frequentemente encontrado foi o melanoma extensivo superficial, e a maior espessura de Breslow foi de 1,55 mm. Os melanomas localizaram-se

Tabela 1 Diagnóstico de melanoma e perfil de mutação

Paciente	Idade na primeira DD	MM <i>in situ</i>		MM < 1 mm		MM > 1 mm		Total de melanomas	Mutação
		Antes da DD	Após a DD	Antes da DD	Após a DD	Antes da DD	Após a DD		
1	26	0	2	0	0	0	0	2	XP-C (C.2251-1G>C)
2	18	1	23	2	4	1	0	31	XP-C (C.2251-1G>C e mutação <i>nonsense</i> c.1969G>T)
3	54	2	1	3	1	0	1	8	XP-V (C.1221-1224del; T408LfsX36)
4	41	4	9	0	0	0	0	13	NT
5	13	0	4	0	1	0	0	5	XP-C (C.2251-1G>C)
6	7	0	0	0	0	0	0	0	NT
7	41	8	7	0	2	1	1	19	NT
8	8	2	3	0	0	0	1	6	NT
9	27	2	0	1	0	1	0	4	NT
10	9	0	0	0	0	0	0	0	NT
11	37	6	2	4	0	0	0	12	XP-C (C.2251-1G>C)
12	39	33	5	14	1	1	0	54	NT
Total		58	56	24	9	4	3	154	

DD, dermatoscopia digital; MM, melanoma; NT, não testado.

predominantemente no tronco (n = 33), seguidos pelos membros superiores (n = 24), membros inferiores (n = 22) e cabeça e pescoço (n = 8; tabela 1).

Durante o seguimento, com base em fotografia de corpo inteiro e DD, 187 CBC, 51 CEC e 68 MM foram excisados. Entre os melanomas excisados, 56 (82%) eram *in situ*, nove (13%) com Breslow < 1mm, um com Breslow 1,8mm, um com Breslow 8mm (subtipo desmoplásico) e o outro era um melanoma dérmico primário. Não foram observadas metástases de melanoma. Antes do período de seguimento, 66% (n = 58) de todos os melanomas excisados eram *in situ* e, após o período de seguimento, esse valor aumentou para 82% (n = 56).

As características dermatoscópicas encontradas nos melanomas invasivos foram: rede pigmentar atípica (90%), manchas (40%), glóbulos irregulares (30%), véu azul-esbranquiçado (30%), vasos pontilhados (30%), vasos polimórficos (20%), áreas sem estrutura (10%), estrias branco-brilhantes (10%) e áreas vermelho-leitosas (10%; tabela 1; figs. 2-6).

Durante o rastreamento do paciente XP, lesões com pequenas alterações na dermatoscopia e as novas mostrando padrão atípico sem características de melanoma foram avaliadas sob MCR. As características descritas para melanoma na população geral foram aplicadas. Padrão desorganizado e presença de células nucleadas dendríticas na camada espinhosa-granular, áreas com papilas sem bordas e derme com malha atípica foram as características mais comuns em lesões malignas nos pacientes (fig. 7). No total, 48 lesões foram avaliadas sob MCR. Dessas, 23 foram excisadas, enquanto as lesões restantes foram mantidas sob vigilância. Entre as lesões excisadas, 16 (69%) eram malignas, incluindo 14 melanomas, um CBC e um CEC. A análise histológica das sete lesões benignas revelou cinco casos de hiperplasia

melanocítica intradérmica atípica e dois nevos juncionais displásicos.

Ao longo do período de seguimento de 12 anos, 503 lesões foram excisadas, 197 das quais eram benignas. Dentre essas lesões benignas, 128 eram melanocíticas, enquanto 69 eram não melanocíticas, incluindo ceratose seborreica e ceratose actínica. No presente estudo, o NNE encontrado foi de 2,88. No entanto, quando os pacientes foram avaliados por MCR, observou-se melhora significativa, reduzindo o NNE para 1,64.

Discussão

O XP é doença genética hereditária rara causada por defeito no reparo de DNA induzido por UV (REN ou síntese de translesão).¹⁵ Mutações em oito genes diferentes já foram identificadas em pacientes com XP, das quais sete (XPA-XPG) estão associadas a defeito no REN e uma (XP-V) que codifica uma DNA pol n defeituosa.^{16,17} Portanto, a fotoproteção é a única e imperativa medida para evitar o desenvolvimento de queimaduras solares e cânceres de pele.

Os grupos XP-C, XP-E e XP-V são caracterizados por reações normais à queimadura solar. Em pacientes XP-C, os primeiros sintomas são lentigos fotodistribuídos por volta dos 2 anos. Em virtude da ausência de queimaduras solares exacerbadas, eles geralmente têm diagnóstico mais tardio e, portanto, acumulam mais danos causados pela luz solar, levando a um primeiro câncer de pele mais precoce.^{18,25} Entre os quatro pacientes XP-C no presente estudo, o câncer de pele mais precocemente diagnosticado foi aos 4anos.

Pacientes XP-V tendem a ser diagnosticados muito mais tarde, vivendo duas décadas ou mais sem sintomas. Consequentemente, eles acumulam mais mutações induzidas

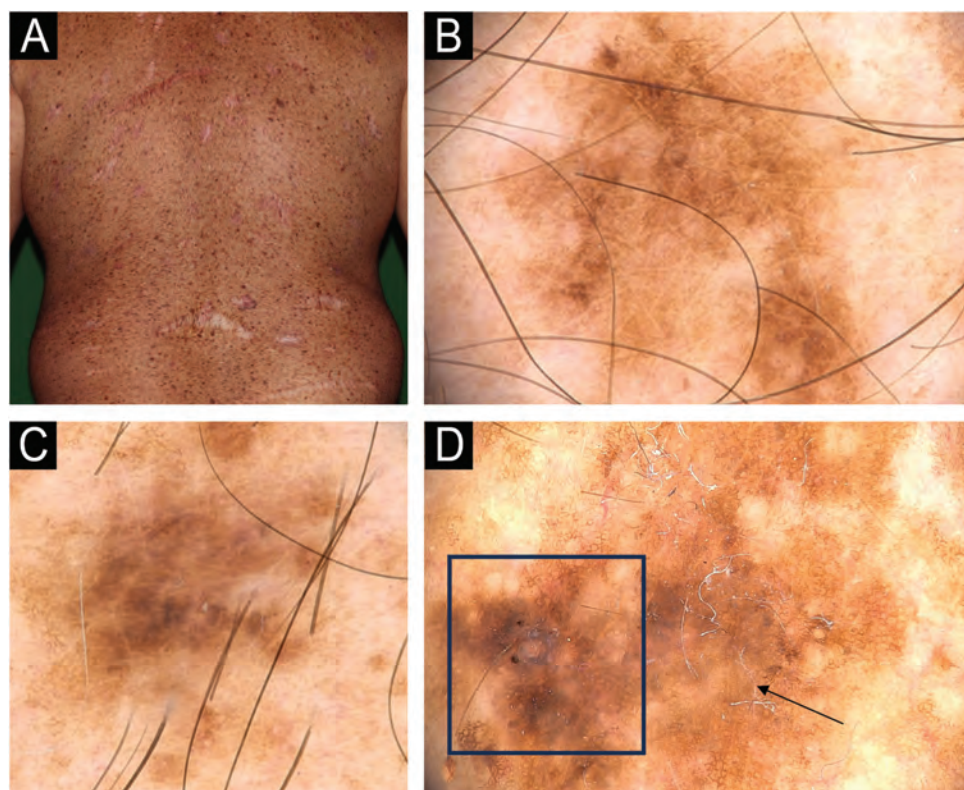


Figura 2 Padrões de dermatoscopia de lesões melanocíticas benignas e malignas observadas em paciente com xeroderma pigmentoso. (A) Aspecto clínico de tronco cutâneo mostrando múltiplas sardas e lesões pigmentadas. (B-C) Dermatoscopia de lesões pigmentadas com padrão reticular homogêneo lentiginoso. (D) Dermatoscopia de melanoma *in situ* mostrando rede pigmentada atípica, área sem estrutura (seta), área excêntrica hiperpigmentada (mancha) com granularidade (quadrado).

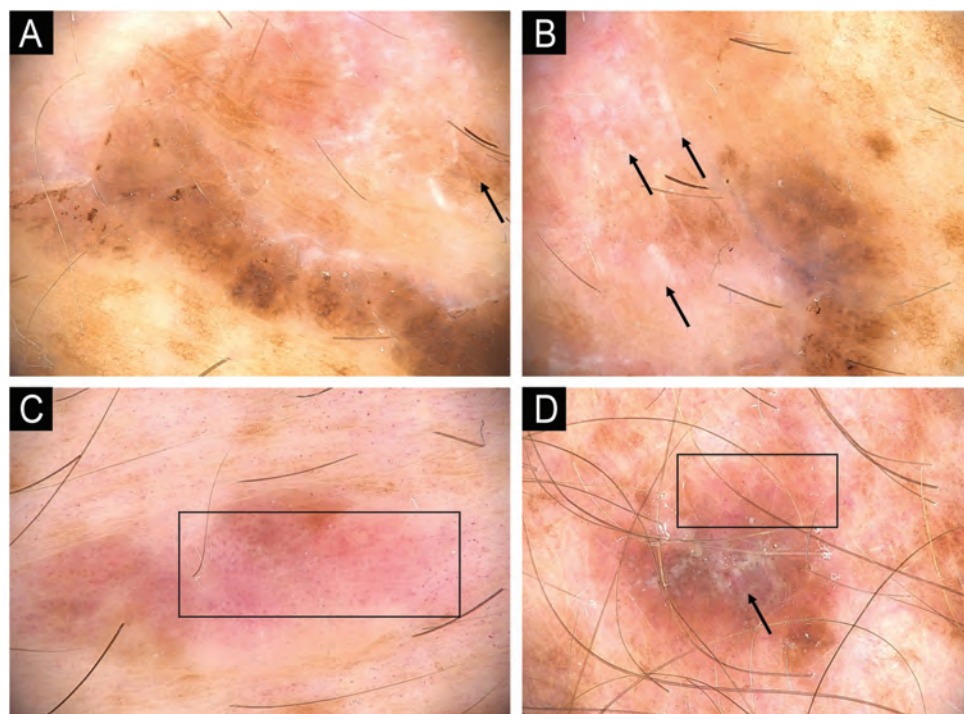


Figura 3 Melanoma em paciente com xeroderma pigmentoso. (A-B) Melanoma *in situ*: dermatoscopia mostrando áreas hiperpigmentadas sem estrutura na periferia das lesões e estrias branco-brilhantes no centro (setas). (C) Melanoma *in situ*: lesão hipopigmentada sem estrutura mostrando vasos atípicos e pontilhados em área vermelho-leitosa (retângulo). (D) Melanoma extensivo superficial, Breslow 0,4 mm, mostrando estruturas branco-brilhantes (seta) e vasos pontilhados (retângulo).



Figura 4 Melanoma *in situ* em paciente com xeroderma pigmentoso: dermatoscopia mostrando rede atípica (quadrado) e véu azul-esbranquiçado (círculos).

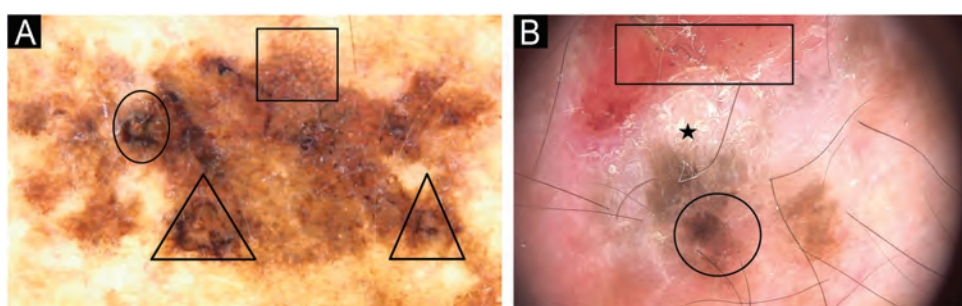


Figura 5 Melanoma *in situ*. (A) Dermatoscopia mostrando rede atípica (quadrado) e área excêntrica hiperpigmentada (mancha; círculo). (B) Melanoma desmoplásico: ulceração (retângulo), hiperqueratose (estrela), estrutura romboidal (círculo) e linhas anguladas (triângulo).

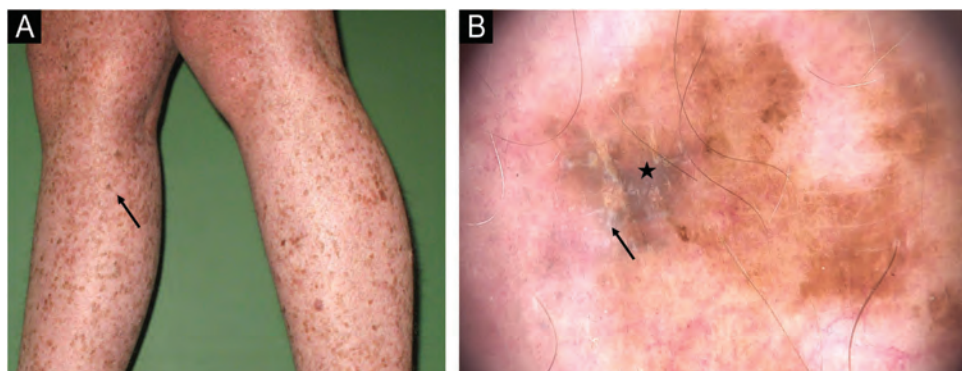


Figura 6 (A) Melanoma na perna direita em paciente do sexo feminino, de 15 anos. (B) Melanoma *in situ*: dermatoscopia mostrando listras brancas brilhantes (seta) e mancha (estrela).

por radiação UV e podem desenvolver centenas de tumores de pele mais tarde na vida.² O paciente XP-V neste estudo desenvolveu seu primeiro carcinoma e melanoma aos 24 e 43 anos de idade, respectivamente. Este é o paciente mais idoso, com 60 anos, que já havia removido cinco melanomas e 93 carcinomas. Esses dados são semelhantes à literatura sobre XP-V, em que os sintomas ocorrem mais tardiamente e os pacientes têm expectativa de vida maior do que os outros grupos.¹⁹

A pele dos pacientes foi caracterizada pela presença de grande número de lentigos solares e poiquilodermia em áreas expostas ao sol. Esse fenótipo adiciona desafios ao diagnóstico precoce de cânceres de pele, mesmo para o dermatologista experiente, seja pela presença de extenso número de lesões com delicada rede pigmentar de lentigos, seja pela telangiectasia decorrente da poiquilodermia, que pode mimetizar os vasos arborescentes descritos no CBC.⁶

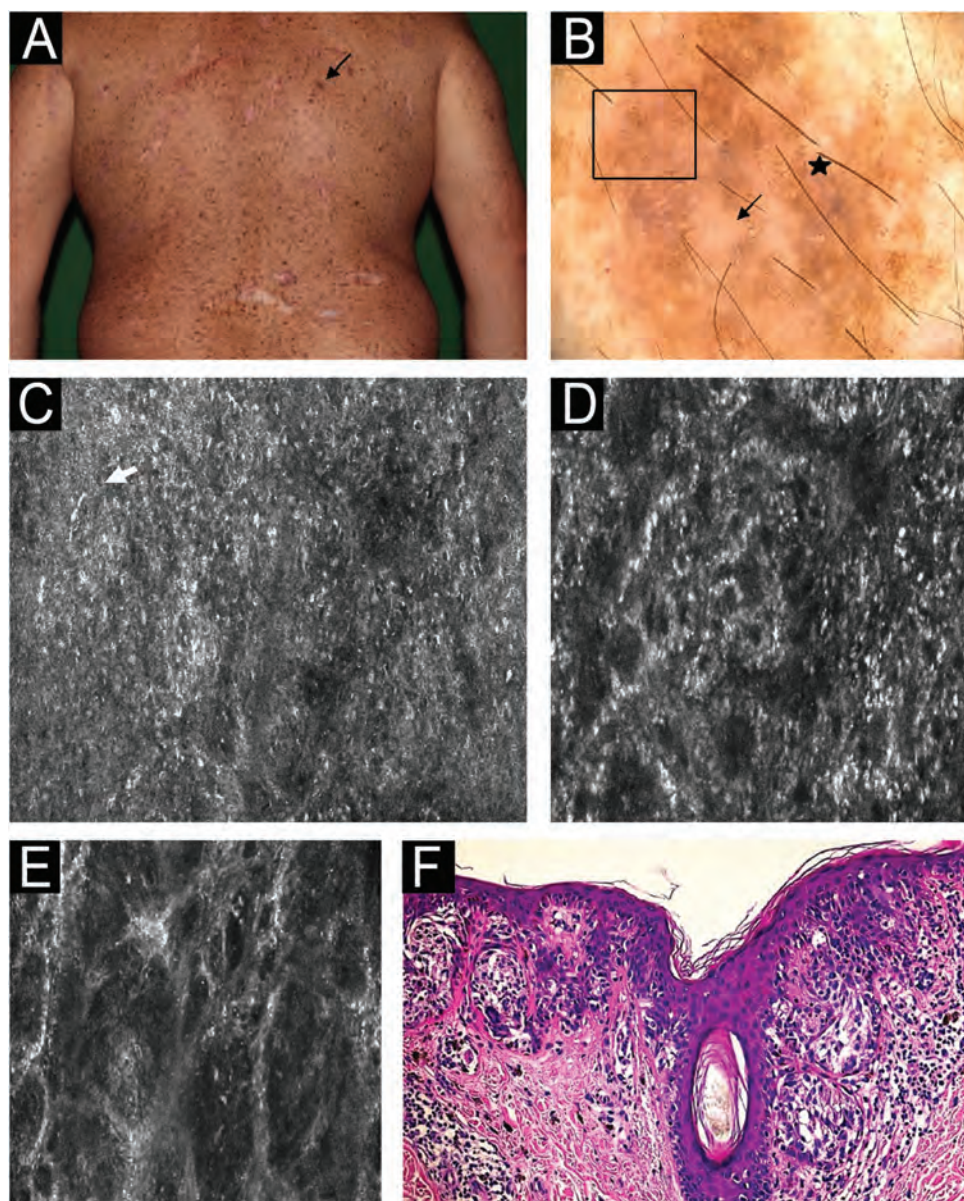


Figura 7 Melanoma *in situ* no dorso de paciente do sexo masculino, 40 anos. (A) Imagem clínica: lesão pigmentada em pele fotodanificada (seta branca). (B) Dermatoscopia: pontos e glóbulos atípicos (quadrado), salpicados (estrela), área sem estrutura (seta). C, Microscopia confocal de reflectância (MCR); imagem individual ($0,5 \times 0,5$ mm) da camada espinosa-granular. Padrão desarranjado, presença de células nucleadas dendríticas (seta). (D) Imagem individual de MCR ($0,5 \times 0,5$ mm) da área da junção dermoepidérmica (JDE) mostrando padrão anelar (centro). (E) Imagem individual de MCR na JDE ($0,5 \times 0,5$ mm) na derme mostrando malha atípica e papilas sem bordas. (F) Histopatologia: melanócitos atípicos aninhados crescendo ao longo da JDE com disseminação pagetoide, envolvimento de estruturas anexiais e ausência de invasão dérmica. Essas características microscópicas permitem confirmar o diagnóstico de melanoma *in situ* (Hematoxilina & eosina, $200 \times$).

Em relação às lesões melanocíticas, a maioria dos pacientes apresentou lesões lentiginosas e ausência de nevos adquiridos (juncionais, compostos, dérmicos) e congênitos comuns. Esses achados foram semelhantes ao estudo de Malvehy, que descreveu aspectos fenotípicos de dois irmãos com XP.⁶ Massaki et al. compararam lesões melanocíticas de pacientes com XP e sem XP e mostraram diferenças histológicas: os nevos XP são caracterizados por proliferação lentiginosa de unidades únicas ou pequenos ninhos de melanócitos ao longo da junção dermoepidérmica e frequentemente

mostram atenuação das cristas da rede, em contraste com os nevos juncionais vistos na população em geral, que mostram cristas da rede alongadas com pequenos ninhos de melanócitos ao longo das pontas e laterais das cristas da rede.¹⁸ Isso explica o padrão de dermatoscopia encontrado no seguimento durante esses anos.

A característica dermatoscópica mais comum observada em melanomas invasivos foi uma rede pigmentar atípica, observada em 90% dos casos. Véu branco-azulado foi observado em 30% dos casos, e linhas branco-brilhantes, descritas

como associadas ao melanoma invasivo por Lallas et al. e Silva et al., foram observadas em 10% dos melanomas invasivos.^{26,27} Mais recentemente, Polesie et al. observaram que linhas branco-brilhantes e estruturas branco-azuladas atípicas estavam ambas associadas a espessura de Breslow $\geq$ 1 mm.²⁸ Nos achados do presente estudo, diferentemente do relatado na literatura, linhas branco-brilhantes foram frequentemente observadas em melanoma *in situ*, enquanto estruturas branco-azuladas foram associadas apenas a Breslow > 1 mm.

A fotografia de corpo inteiro e a DD demonstraram melhorar a vigilância de grupos de alto risco, proporcionando o benefício de não negligenciar melanomas sem características e reduzindo a excisão desnecessária de lesões benignas.⁵ Além disso, em pacientes com XP, pele danificada pelo sol e alta densidade de lesões pigmentadas de marrom claro a marrom escuro, a dermatoscopia possibilita a discriminação entre a delicada rede pigmentar do lentigo actínico múltiplo e a verdadeira rede pigmentar característica das lesões melanocíticas. O seguimento digital em 3, 6 ou 12 meses já havia se mostrado eficaz para outros grupos de alto risco e, na opinião dos autores, também é eficaz em pacientes com XP. Descrições anteriores sobre o seguimento de pacientes com XP usando DD já foram publicadas, embora todas com pequeno número de pacientes estudados.^{6–8,13,22}

Na tentativa de melhorar a precisão diagnóstica na detecção do câncer de pele, mesmo para lesões de difícil diagnóstico, e para evitar excisões desnecessárias, a MCR foi realizada em associação com a DD. Durante a vigilância de pacientes com XP, lesões com pequenas alterações na dermatoscopia e as novas apresentando padrões atípicos sem características de melanoma foram avaliadas pela MCR. As características descritas para o melanoma na população em geral foram aplicadas.^{9,10,29}

O presente estudo demonstrou melhora no diagnóstico de melanoma em estágios iniciais após a implementação do MCT, DD e MC em pacientes com XP (de 66% para 82% dos melanomas *in situ*). A associação dessa tecnologia de resolução celular como exame complementar em lesões duvidosas possibilitou o diagnóstico mais precoce do melanoma e evitou excisões desnecessárias. Recentemente, Rocha et al. demonstraram sensibilidade de 85,7% e especificidade de 46,8% para o diagnóstico de melanoma em pacientes com XP utilizando MCR.¹² Este resultado valida a necessidade de seguimento próximo e especializado desses pacientes de alto risco por um centro especializado, com o objetivo de reduzir o risco de doença avançada e mortalidade.

O NNE é um método eficaz para medir a precisão na detecção de melanoma e diminuiu significativamente ao longo do tempo em clínicas especializadas dedicadas ao câncer de pele em virtude do uso rotineiro de técnicas de diagnóstico como DD e MCR.^{20,21} Argenziano et al. mostraram, em uma pesquisa multicêntrica de 10 anos, melhora de 12,8 para 6,8 no NNE com o uso de DD na avaliação de lesões melanocíticas.¹⁹ Mais recentemente, a MCR demonstrou ser capaz de reduzir o número de lesões a serem excisadas, atingindo números próximos a 3–6.^{23,24} Apesar dos desafios do seguimento em pacientes com XP, este estudo encontrou um NNE de 2,88, semelhante aos 2,87 publicados por Alarcon et al. usando MCR e dermatoscopia em pacientes gerais

e XP.¹² Antes da adoção da DD e da MCR, o NNE era 4,02, indicando melhora de 28%.

Pacientes com XP geralmente são submetidos a múltiplas excisões cirúrgicas desde tenra idade, com alta morbidade. O uso combinado de fotografia de corpo inteiro, DD e MCR tem grande potencial para promover o diagnóstico precoce de neoplasias cutâneas e evitar excisões desnecessárias, na tentativa de melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com XP.

Suporte financeiro

Nenhum

Contribuição dos autores

Joyce Gouvea Freire: Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Tatiana Cristina Moraes Pinto Blumetti: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Rafaela Brito de Paula: Elaboração e redação do manuscrito.

Juliana Casagrande Tavoloni Braga: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Editor

Sélio Alencar Marques.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Yew YW, Giordano CN, Spivak G, Lim HW. Understanding photodermatoses associated with defective DNA repair: Photosensitive syndromes without associated cancer predisposition. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:873–82.
2. Fassihi H, Sethi M, Fawcett H, Wing J, Chandler N, Mohammed S, et al. Deep phenotyping of 89 xeroderma pigmentosum patients reveals unexpected heterogeneity dependent on the precise molecular defect. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113:E1236–45.
3. Bhutto AM, Kirk SH. Population distribution of xeroderma pigmentosum. *Adv Exp Med Biol*. 2008;637:138–43.

4. Lehmann AR, Norris PG. DNA repair deficient photodermatoses. *Semin Dermatol.* 1990;9:55–62.
5. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol.* 2008;159:669–76.
6. Malvehy J, Puig S, Martí-Laborda RM. Dermoscopy of skin lesions in two patients with xeroderma pigmentosum. *Br J Dermatol.* 2005;152:271–8.
7. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, Puig-Butille JA, Badenas C, Plana E, et al. Benefits of total-body photography and digital dermatoscopy (“two-step method of digital follow-up”) in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:e17–27.
8. Green WH, Wang SQ, Cagnetta AB Jr. Total-body cutaneous examination, total-body photography, and dermoscopy in the care of a patient with xeroderma pigmentosum and multiple melanomas. *Arch Dermatol.* 2009;145:910–5.
9. Pellacani G, Pepe P, Casari A, Longo C. Reflectance confocal microscopy as a second-level examination in skin oncology improves diagnostic accuracy and saves unnecessary excisions: a longitudinal prospective study. *Br J Dermatol.* 2014;171:1044–51.
10. Pellacani G, Guitera P, Longo C, Avramidis M, Seidenari S, Menzies S. The impact of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnostic accuracy of melanoma and equivocal melanocytic lesions. *J Invest Dermatol.* 2007;127:2759–65.
11. Pellacani G, Cesinaro AM, Seidenari S. Reflectance mode confocal microscopy of pigmented skin lesions – improvement in melanoma diagnostic specificity. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:979–85.
12. Alarcon I, Carrera C, Palou J, Alos L, Malvehy J, Puig S. Impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the number needed to treat melanoma in doubtful lesions. *Br J Dermatol.* 2014;170:802–8.
13. Rocha L, Ferreira PS, Avancini J, Lourenço S, Barbosa CF, Colacicque C, et al. In vivo confocal microscopy of dermoscopic suspicious lesions in patients with xeroderma pigmentosum: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:1668–73.
14. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17:571–83.
15. Braga JCT, Barcaui CB, Pinheiro AM, Sortino AMF, Abdalla CMZ, Campos-do-Carmo G, et al. Reflectance confocal microscopy - Consensus terminology glossary in Brazilian Portuguese for normal skin, melanocytic and non-melanocytic lesions. *An Bras Dermatol.* 2024;99:100–10.
16. Moriwaki S, Kanda F, Hayashi M, Yamashita D, Sakai Y, Nishigori C, et al. Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines. *J Dermatol.* 2017;44:1087–96.
17. Karass M, Naguib MM, Elawabdeh N, Cundiff CA, Thomason J, Steelman CK, et al. Xeroderma pigmentosa: three new cases with an in-depth review of the genetic and clinical characteristics of the disease. *Fetal Pediatr Pathol.* 2015;34:120–7.
18. Masaki T, Wang Y, DiGiovanna JJ, Khan SG, Raffeld M, Beltaifa S, et al. High frequency of PTEN mutations in nevi and melanomas from xeroderma pigmentosum patients. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27:454–64.
19. Argenziano G, Cerroni L, Zalaudek I, Staibano S, Hofmann-Wellenhof R, Arpaia N, et al. Accuracy in melanoma detection: a 10-year multicenter survey. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:54–9.
20. Carli P, De Giorgi V, Crocetti E, Mannone F, Massi D, Chiarugi A, et al. Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the “dermoscopy era”: a retrospective study 1997–2001. *Br J Dermatol.* 2004;150:687–92.
21. Carli P, De Giorgi V, Crocetti E, Mannone F, Massi D, Chiarugi A, et al. Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the “dermoscopy era”: a retrospective study 1997–2001. *Br J Dermatol.* 2004;150:687–92.
22. Malvehy J, Puig S. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital total-body photography and digital dermoscopy: a two-step method. *Clin Dermatol.* 2002;20:297–304.
23. Stanganelli I, Longo C, Mazzoni L, Magi S, Medri M, Lanza-nova G, et al. Integration of reflectance confocal microscopy in sequential dermoscopy follow-up improves melanoma detection accuracy. *Br J Dermatol.* 2015;172:365–71.
24. Lovatto L, Carrera C, Salerni G, Alós L, Malvehy J, Puig S. In vivo reflectance confocal microscopy of equivocal melanocytic lesions detected by digital dermoscopy follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:1918–25.
25. Sethi M, Lehmann AR, Fawcett H, Stefanini M, Jaspers N, Mullard K, et al. Patients with xeroderma pigmentosum complementation groups C, E and V do not have abnormal sunburn reactions. *Br J Dermatol.* 2013;169:1279–87.
26. Silva VP, Ikino JK, Sens MM, Nunes DH, Di Giunta G. Dermoscopic features of thin melanomas: a comparative study of melanoma in situ and invasive melanomas smaller than or equal to 1 mm. *An Bras Dermatol.* 2013;88:712–7.
27. Lallas A, Longo C, Manfredini M, Benati E, Babino G, Chinazzo C, et al. Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of melanoma in situ. *JAMA Dermatol.* 2018;154:414–9.
28. Polesie S, Sundback L, Gillstedt M, Ceder H, Gyllencreutz JD, Fougberg J, et al. Interobserver agreement on dermoscopic features and their associations within situ and invasive cutaneous melanomas. *Acta Derm Venereol.* 2021;101:adv00570.
29. Braga JC, Macedo MP, Pinto C, Duprat J, Begnami MD, Pellacani G, et al. Learning reflectance confocal microscopy of melanocytic skin lesions through histopathologic transversal sections. *PLoS One.* 2013;8:e81205.



REVISÃO

Urticária crônica espontânea: atualização na patogênese e implicações terapêuticas^{☆,☆☆}



Paulo Ricardo Criado ^{ID} ^{a,b,*}, Roberta Fachini Jardim Criado ^{ID} ^c,
Hélio Amante Miot ^{ID} ^d, Beatrice Martinez Zugaib Abdalla ^{ID} ^a,
Helena Zenedin Marchioro ^{ID} ^e e Renan Rangel Bonamigo ^{ID} ^{f,g}

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

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

^c Alergoskin Alergia e Dermatologia, UCARE Center and ADCARE, Santo André, SP, Brasil

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

^e Residência de Dermatologia, Hospital Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil

^f Serviço de Dermatologia, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

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

Recebido em 16 de novembro de 2024; aceito em 29 de janeiro de 2025

PALAVRAS-CHAVE

Imunobiológicos;
Urticária;
Urticária crônica;
Urticária
crônica/patologia;
Urticária
crônica/terapia;
Pequenas moléculas.

Resumo

Fundamentos: A compreensão sobre patogênese da urticária crônica espontânea vem aumentando recentemente. O papel central dos mastócitos é reforçado; porém, existem múltiplas células, vias e mediadores envolvidos em complexa interrelação. As modernas terapias para seu manejo refletem a necessidade de abranger os diferentes mecanismos e prometem alterar o curso da urticária e a longa jornada dos que apresentam doença refratária. É necessária contínua atualização desses aspectos para a otimização dos cuidados aos pacientes.

Objetivos: Revisar conceitos e avanços sobre a patogênese da urticária crônica espontânea, além de contextualizar as opções promissoras de fármacos para seu manejo.

Metodologia: Revisão narrativa entre 1977 e 2024, com artigos relevantes publicados na literatura científica, indexados ao sistema PubMed.

Resultados: Foram encontrados 25.732 artigos. A seleção da inclusão foi realizada pela decisão dos autores quanto ao nível de importância para acréscimos de conhecimento nas áreas de patogênese e terapêutica da urticária crônica espontânea, com preferência para as metanálises, as revisões sistemáticas e os estudos randomizados. Particularmente quanto à terapêutica, foram priorizados 138 artigos dos últimos 15 anos, além de registros no ClinicalTrials.gov; os fármacos poderiam estar em fase de ensaios clínicos. Imunobiológicos e pequenas moléculas são promissores para os futuros esquemas de terapias para urticária crônica espontânea.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501198>

☆ Como citar este artigo: Criado PR, Criado RFJ, Miot HA, Abdalla BMZ, Marchioro HZ, Bonamigo RR. Chronic spontaneous urticaria: update on pathogenesis and therapeutic implications. An Bras Dermatol. 2025;100:501198.

☆☆ Trabalho realizado no Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

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

Limitações do estudo: Revisões narrativas não conferem valoração estatística aos resultados e desfechos estudados.

Conclusão: Foi construída uma revisão da patogênese da urticária crônica espontânea e contextualizados esses aspectos com as opções promissoras de fármacos para seu tratamento – especialmente, imunobiológicos e pequenas moléculas.

© 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

Urticária constitui processo inflamatório cutâneo de intensidade variada em que a degranulação mastocitária determina, inicialmente, fenômeno de vasodilatação, aumento de permeabilidade capilar, edema da derme (urtica), acompanhada ou não pelo edema do subcutâneo e/ou submucosa (angioedema).^{1,2}

A degranulação dos mastócitos decorre de diversos fatores associados a receptores celulares, estímulos físicos, químicos ou ligados à imunidade (inata e/ou adaptativa), que promovem, dentro de minutos, a liberação de mediadores pré-formados (estocados dentro dos grânulos intracitoplasmáticos). Já os mediadores neoformados (derivados lipídicos e citocinas/quimiocinas) são liberados após minutos a horas da estimulação dessas células (fig. 1 e

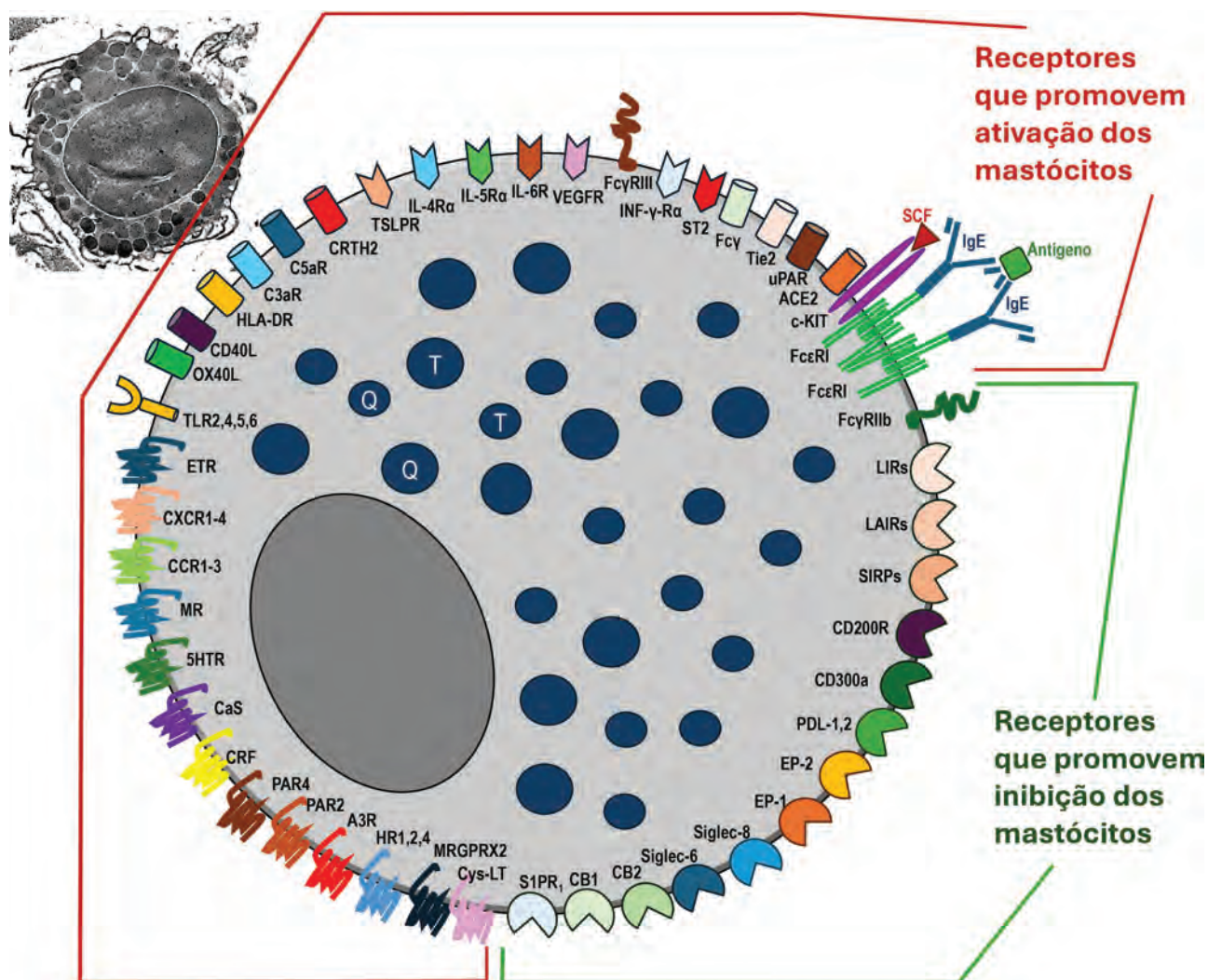


Figura 1 Mastócitos e seus receptores que estimulam a ativação, degranulação via IgE-dependente e não IgE dependente, síntese de mediadores neoformados, bem como receptores que têm função de suprimir a ativação mastocitária. No topo esquerdo, um mastócito ainda íntegro na pele sem urtica em paciente portador de urticária, sob microscopia eletrônica de transmissão (aumento de 10.000 ×). T, triptase; Q, quimase.

Tabela 1 Principais receptores, ligantes e mediadores que promovem a ativação mastocitária

Receptores e tipo de mediadores	Denominação	Funções/ações
Receptores da superfamília das imunoglobulinas	FcεRI	Expresso em mastócitos e basófilos, como tetrâmero composto por subunidades (αβγ2); a subunidade α é responsável por ligar o receptor FcεRI com a IgE, a β pela regulação na expressão e sinalização do receptor, e a γ é responsável pelo sinal de transdução. O FcεRI circula livre no sangue, de forma solúvel (sFcεRI) ou ligado a IgE. A IgE liga-se ao FcεRI com elevada afinidade (Kd ~10 ⁻⁹ a 10 ⁻⁹), e a meia-vida de dissociação da IgE ao FcεRI é muito lenta, em ordem de semanas. Em virtude da alta afinidade da IgE pelo receptor e lenta dissociação, há sensibilização duradoura dos mastócitos expostos a antígenos específicos. Quando ativado por IgG1, em camundongos, promove anafilaxia.
	FcγRIII	Expresso nos mastócitos predominantemente da pele, neurônios periféricos, basófilos e eosinófilos. Ativado pela proteína básica principal (MBP) e proteína catiônica eosinofílica dos eosinófilos, antibióticos fluoroquinolonas, opióides, bloqueadores neuromusculares, β-defensina humana 2 (hBD2), catelicidina (LL-37), neuropeptídeos (como a substância P), peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), substância intestinal vasoativa (VIP), δ-toxina do estafilococo aureo, moduladores de receptores hormonais, fenotiazinas, corticostatina-14, icatibant, cetorelix, leuprolide, octreotide, sermorelin, atracurium, tubocurarina, rocuronium e fitoterápicos.
	Receptor X2 acoplado à proteína G relacionado ao Mas (MRGPRX2)	A ligação da histamina com seu H1R nos mastócitos estimula a liberação de mais histamina e outros mediadores, aumentando a expressão de moléculas de adesão celular e quimiotaxia de eosinófilos e neutrófilos, além de aumentar a capacidade de apresentação antigênica, a atividade coestimuladora nas células B e suprimir a produção da IgE. A histamina ligando-se ao H2R inibe a quimiotaxia dos mastócitos, também de eosinófilos e neutrófilos, suprimindo respostas Th2. A estimulação do H4R determina aumento do influxo de cálcio intracelular, a degranulação mastocitária, liberação de citocinas e cisteinil leucotrienos e leucotrieno B4 (LTB4), além de ser relevante nas vias histaminérgicas das terminações neurais sensoriais cutâneas condutoras do prurido.
	Receptores de histamina H1, H2 e H4 (H1R, H2R e H4R)	Os receptores de adenosina diferem no tipo de proteína G que recrutam, no efeito sobre a atividade da adenilil ciclase (AC) e na via de sinalização a jusante desencadeada. A adenosina pode produzir tanto aumento quanto inibição da degranulação dos mastócitos, indicando que os efeitos da adenosina sobre esses receptores são controversos e ainda precisam ser esclarecidos. Dependendo do modelo de estudo, os receptores A1, A2b e A3 demonstram atividade anti ou pró-inflamatória.
	Receptor de adenosina (A3R)	Os cisteinil leucotrienos (CysLTs), liberados dos mastócitos, são importantes mediadores na alergia. Os receptores tipo 1 para CysLTs (CysLT1R) estão envolvidos na aceleração da ativação de MC mediada por IgE.
Receptores acoplados à proteína G	Receptores cistil-leucotrienos	PAR2: podem ser ativados pelas proteases (quimase, tripsase).
	Receptores de protease ativada (PAR) tipos 2 (PAR2) e 4 (PAR4)	

Tabela 1 (Continuação)

Receptores e tipo de mediadores	Denominação	Funções/ações
	Receptor do fator liberador de corticotropina (CRF)	PAR4: ativado pela trombina.
	Sensor de cálcio (CaS)	Receptor CRF ₁ : induz a liberação de VEGF. São correceptores do VEGFR-2.
	Receptor de serotonina (5-HTR)	Aumenta atividade mastocitária. Amplifica a ativação mastocitária.
	Receptor de acetilcolina (muscarínico M)	A sua ligação com acetilcolina evoca degranulação mastocitária.
	Receptores de quimiocinas: CCR 1-3 e CXCR1-4	O receptor CCR3 tem elevada afinidade por eotaxina-1/CCL-11, eotaxina-2/CCL-24 e eotaxina-3/CCL-26 e intermedia a migração dos mastócitos.
	Receptor de endotelina (ET _{A,B})	Via este receptor a endotelina-1 determina degranulação mastocitária e pode induzir a produção de TNF- α e IL-6.
Receptores do complemento ativado	C3aR	Ativa mastócitos amplificando a degranulação.
	C5aR	Ativa mastócitos amplificando a degranulação.
Receptor de maturação, diferenciação e ativação (tipo II de receptor de tirosina quinase)	c-Kit (CD117)	É alvo do seu ligante o <i>stem cell factor</i> (SCF), com o qual tem elevada afinidade (Kd-200pM), determinando dimerização do receptor e fosforilação dos resíduos de tirosina. Expresso em mastócitos, células hematopoéticas e não hematopoéticas (como melanócitos e células intersticiais de Cajal), além de alguns tumores. Nos mastócitos, é expresso desde seus progenitores até sua diferenciação e maturação. Seu desenvolvimento e sobrevivência são dependentes da sua ativação pelo SCF, mediado intracelularmente pela via PI3K, determinando degranulação frente a alérgenos e produção de citocinas.
Receptores neuropilins	Receptores NRP 1 e 2	Relevante na angiogênese.
Receptores tirosina quinase para angiopoietina	Tie 1 e Tie 2	O seu ligante é a angiopoietina. É importante, junto com os VEGFs, para a proliferação, migração e sobrevivência das células endoteliais, inclusive na formação de vasos linfáticos.
Receptor de neurocinina	NK1	Este receptor é expresso quando o mastócito é estimulado pela IL-4 ou pelo SCF.
Receptores de padrões de reconhecimento molecular (PAMPs e DAMPs)	TLR 1,2, 3,4, 5, 6,7, 8,9 e 10	Reconhecimento especialmente de bactérias e fungos, além de peptídeos como lipopolissacarídeos (LPS) de Gram-negativos, que podem chegar pelo sangue decorrente da disbiose do microbioma intestinal. Os receptores para vírus (TLR 3, 5, 7 e 9) são intracitoplasmáticos.
Principal antígeno de histocompatibilidade	MHCII	HLA-DR.
<i>Sphingosine-1-phosphate receptors</i>	S1PR ₂	Regula positivamente tanto a degranulação induzida por alérgenos como a secreção de quimiocinas.
Receptor de superfície celular ancorado ao Glycosylphosphatidylinositol (GPI)	CD48	Expresso nos mastócitos, eosinófilos e quase todas as células hematopoéticas, incluindo basófilos, é regulado por produtos bacterianos e virais e proteínas associadas ao sistema imune. É importante como molécula coestimuladora na ativação linfocitária, facilitando a adesão celular e respostas inatas a bactérias (como <i>S. aureus</i> e suas exotoxinas). Sua forma solúvel (sCD48) está elevada em doenças linfoproliferativas, síndrome de Sjögren e asma em relação a indivíduos saudáveis.

Tabela 1 (Continuação)

Receptores e tipo de mediadores	Denominação	Funções/ações
Receptores de interleucinas e outras citocinas	IL-33	Receptor ST2: seu ligante a IL-33 é um membro da superfamília da IL-1, iniciando e ampliando as respostas das células linfóides inatas tipo 2, estimulando a síntese de IL-5 e IL-13 por essas células. A IL-33 também é sintetizada pelos mastócitos após ativação IgE-mediada e age de maneira autócrina nos próprios mastócitos, estimulando-os. A IL-33 produzida pelo epitélio brônquico estimula mastócitos a produzir IL-1 β e IL-6, induzindo a diferenciação de linfócitos TH0 em fenótipo Th17 após provocação com ovoalbumina (OVA).
	IL-4	IL-4 R α (tipo I) e IL-4R α acoplado a IL-13R α 2 (tipo II): a IL-4 quando se liga a esses receptores diminui a proliferação dos mastócitos, aumenta a expressão do ICAM-1 (<i>intercellular adhesion molecule-1</i>) e reduz a expressão do c-Kit, porém em sinergia com o SCF, a IL-4 promove proliferação dos mastócitos e direciona a produção de citocinas no padrão IgE-dependente.
	IL-5	IL-5R α : ativa mastócitos, mas é crucial para o estímulo de eosinófilos prolongando sua sobrevivência, ativação, adesão a células endoteliais, diferenciação e maturação, além de promover a interação entre mastócitos e eosinófilos.
	IL-6	IL6R: ativado pela IL-6, também sintetizada pelos mastócitos e imunidade inata.
	Fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) tipo 1 e 2	VEGF1R e VEGF2R: os mastócitos podem expressar receptores para o VEGF, os quais produzem.
	Receptor de interferon gama	INF- γ -R α : o INF-gama pode determinar apoptose dos mastócitos.
Receptor de prostaglandina D2	Linfopoietina do estroma tímico (TSLP)	TSLPR: é um heterodímero composto pela cadeia- α e cadeia- α do IL-7R, alvo da TSLP produzida principalmente por células epiteliais e endoteliais, que provoca diferenciação e proliferação dos mastócitos. Também induz a produção de quimiocinas e síntese de citocinas de padrão Th2.
Moléculas coestimuladoras	CRTH2 ou DP2	A PGD2 é o principal metabólito derivado do ácido araquidônico, liberado pelos mastócitos ativados pela IgE. O CRTH2 ou DP2 está presente intracelularmente nos mastócitos e na membrana de outras células como Lth2, eosinófilos, basófilos, macrófagos e células dendríticas. Ao se ligar ao receptor de PGD2, ela medeia a quimiotaxia das células e promove degranulação de mastócitos, basófilos e eosinófilos.
	CD40L (CD154)	Glicoproteína transmembrana ligante do CD40 em outras células do sistema imune, como células TCD4 + e plaquetas. A interação entre o CD40L e o CD40 em células B é relevante para a troca de classe de síntese de imunoglobulinas (<i>switching</i> de imunoglobulinas) e geração de células B de memória. O bloqueio da interação CD40L e CD40 diminui a geração de células T reguladoras (Tregs). Já a ativação do CD40 permite a expressão de moléculas coestimuladoras como CD80 e CD86.
Receptor tipo 2 da enzima conversora de angiotensina	OX40L (CD134L)	Envolvido na interação com células apresentadoras de antígenos (macrófagos). Interage com o OX40 (CD134) de linfócitos T, inclusive promovendo inflamação Th17-dependente, em conjunto com o TNF- α e a IL-6.
	ACE2	A interação entre OX40L e seu ligante OX40 nas células T induz expansão e proliferação de células T e diminui o efeito imunossupressor das células T reguladoras (Treg). Estudos demonstram sua presença nos mastócitos da árvore respiratória.

Tabela 2 Principais receptores, ligantes e mediadores que suprimem a ativação mastocitária

Receptores e tipo de mediadores	Denominação	Funções/ações
<i>Canabinoides</i>	CB1	Sob a ação de endocanabinoides (anandamida e 2-arachidonoylglycerol), promove ações reguladoras. Nos mastócitos tem efeitos anti-inflamatórios, com o CB1 suprimindo a degranulação dos mastócitos pela elevação dos níveis citossólicos do AMPc.
	CB2	Sob a ação de endocanabinoides (anandamida e 2-arachidonoylglycerol), promove ações reguladoras. Nos mastócitos tem efeitos anti-inflamatórios, por suprimir a liberação de mediadores pró-inflamatórios.
<i>Sphingosine-1phosphate receptors</i>	S1PR ₁	Sua ativação por agonistas diminui a inflamação alérgica nas vias aéreas e reduz o acúmulo de eosinófilos e células T.
Imunoglobulinas	Fc γ RIIb (receptor de baixa afinidade para IgG tipo b) (expresso apenas em camundongos, mas não nos mastócitos humanos)	Nos mastócitos de murinos, o Fc γ RIIb pode promover uma ligação cruzada com o Fc ϵ RI adjacente na membrana celular com o mesmo ligante multivalente e formar um imunocomplexo e inibir a ativação mastocitária Fc ϵ RI-dependente, impedindo a degranulação e síntese de mediadores neoformados.
Família CD300	CD300a	Tem como ligantes a fosfatidilserina e fosfatidiletanolamina (expressos em estágios iniciais de apoptose/morte celular) como sinais da membrana para a fagocitose. No espaço intracelular, sua ação ativa a proteína SHP-1, desfosforilação da SYK e diminuição do influxo de cálcio intracelular. A expressão do CD300a nos mastócitos pode ser inibida pela proteína básica principal (MBP) dos eosinófilos e neurotoxinas derivadas de eosinófilos.
Família <i>Siglecs</i> (<i>sialic acid-binding immunoglobulin-like lectins</i>)	Siglec-6 Siglec-7	Sua ativação impede ativação mastocitária. Sua ativação resulta em inibição da liberação de mediadores via Fc ϵ RI-dependente, por ligação cruzada com o Fc ϵ RI adjacente na membrana celular.
	Siglec-8	Sob estímulo de IL-5, IL-33 ou GM-CSF, ocorre indução do apoptose dos mastócitos. Sua ativação resulta em inibição da liberação de mediadores mastocitários via Fc ϵ RI-dependente.
	Receptores inibidores LIR-1, LIR-2 e LIR-3	LIR-1 é expresso em mastócitos maduros e LIR2 e LIR-3 em progenitores mastocitários. Promovem inibição da atividade dos mastócitos.
Receptor de glicoproteína da membrana pertencente à família SIRP	SIRP- α	Sua ativação inibe a ativação mastocitária da mediada pelo Fc ϵ RI em murinos.
CD200R	CD200R	Sua ativação inibe a ativação mastocitária da mediada pelo Fc ϵ RI.
<i>c-lectin mast cell function-associated antigen</i> (uma variante de <i>lectin-like type II transmembrane glycoprotein</i>)	MAFA	Inibe a degranulação e liberação de citocinas pelos mastócitos ativados por IgE em mucosa de ratos.
<i>Platelet-endothelial cell adhesion molecule-1</i>	PECAM-1	Sua ativação inibe a ativação mastocitária da mediada pelo Fc ϵ RI.
<i>Leukocyte-associated I-like receptor (LAIR)</i>	LAIR-1	Sua ativação resulta na redução de mediadores pré-formados e na liberação de citocinas. Seu ligante é o colágeno.

Tabela 2 (Continuação)

Receptores e tipo de mediadores	Denominação	Funções/ações
Receptores Prostanoides-E	EP2 e EP4	A prostaglandina E2 (PGE2) se liga ao receptor EP2 e inibe a degranulação mastocitária, a transcrição de citocinas e produção de eicosanoides via estímulo do FcεRI. A ligação ao EP4 inibe a ativação dos mastócitos. Um dos mecanismos de urticária pelos anti-inflamatórios não hormonais é a diminuição da síntese da PGE2 e perda dos seus mecanismos silenciadores dos mastócitos.
Receptor de morte programada	PDL1	Induz a apoptose dos mastócitos.

tabelas 1, 2 e 3).² Em geral, infecções/infestações, alimentos e medicamentos são as principais causas da urticária aguda.

O principal mediador e responsável pelos eventos iniciais da urticária é a histamina, que se liga aos receptores H1 e H2 no endotélio vascular, determinando os efeitos de vasodilatação, aumento da permeabilidade capilar (em concomitância a outros mediadores liberados pelos mastócitos) e prurido, seu sintoma cardinal, inicialmente por estímulo das vias sensoriais cutâneas histaminérgicas (via receptores H1 e H4) e pela ação da triptase.²

A urticária tem duração fugaz, em geral, com duração no mesmo local, por não mais de 24 horas, enquanto o angioedema é mais duradouro (variando sua permanência entre 48 e 96 horas).¹ A urticária é classificada em termos de evolução temporal como aguda (< seis semanas) ou crônica (> seis semanas). Embora as urticárias sejam frequentes na urticária crônica (UC), 43% a 59% dos doentes também apresentam angioedema, porém cerca de 10% apresentam-se com angioedema isoladamente (angioedema mastocitário).¹

Com o passar das horas, além das substâncias pré-sintetizadas (histamina, triptase e outras proteases) liberadas pelos grânulos mastocitários estruídos, mediadores sintetizados “*de novo*”, como derivados de lipídeos (prostaglandinas e leucotrienos) e citocinas/quimiocinas são liberados pelos mastócitos, tornado o endotélio vascular cutâneo ativado (expressão de moléculas de adesão celular como o PECAM-1/CD31, E-selectina, P-selectina, ICAM-1, expressão do VEGF e produção do fator tecidual [TF]), e levando à quimiotaxia de outros elementos celulares sanguíneos para a pele, tais como basófilos, linfócitos, eosinófilos e neutrófilos. Essas células recrutadas, como em um sistema de retroalimentação, determinam o estabelecimento, em áreas distintas do tegumento, de respostas inflamatórias crônicas e intermitentes, recorrentes e de intensidade variável. Outros mediadores, além da histamina, atuam como protagonistas na cronicidade da doença.²

Conceitualmente, a UC é classificada como induzida, relacionada a estímulos desencadeantes identificáveis e, em geral, externos, como frio, calor, pressão, água, radiação solar, ou ainda colinérgica ou dermatografismo sintomático; ou espontânea, quando o gatilho que a desencadeia não é sempre o mesmo, aparecendo em situações distintas ao longo da história da doença.¹

Este artigo se propõe a apresentar uma revisão sobre a patogênese da urticária crônica espontânea (UCE), assim

como fundamentar a racionalidade de suas terapêuticas atuais e em desenvolvimento.

Métodos

Esta revisão narrativa abordou a literatura compreendida entre janeiro de 1977 e outubro de 2024, no PubMed/Medline, com os termos (*idiopathic OR spontaneous*=4.169) AND *urticaria*, *prevalence AND urticaria* (3.320), *genetic AND urticaria* (2.486), *autoantibodies AND urticaria* (766), *coagulation AND urticaria* (757), *gut AND microbiota AND urticaria* (43), *stress AND urticaria* (482), *treatment AND urticaria* (13.709), totalizando 25.732 artigos. Os autores selecionaram artigos relevantes no conhecimento desses temas que proporcionaram avanços nessas áreas. Foram priorizados artigos e registros no *Clinical Trials* (*ClinicalTrials.gov*) referentes a aspectos da patogênese da doença UCE, seu tratamento atualmente preconizado e as perspectivas de novas medicações, como pequenas moléculas ou agentes biológicos.

Prevalência e história natural da urticária

Diferentes grupos populacionais apresentam prevalências variáveis para UC. A América Latina tem a maior prevalência, 1,5% (95% IC 0,0–6,0), seguida por Ásia, 1,4% (95% IC 0,5–2,9), Europa, 0,5% (95% IC 0,2–1,0) e América do Norte, 0,1% (95% IC 0,1–1,0). Mulheres são mais acometidas pela UC do que homens adultos, enquanto em crianças não se observou diferenças entre os sexos.³

No Brasil, um estudo retrospectivo estimou a prevalência de 1,7% para UC entre os atendimentos dermatológicos.⁴ Já outro estudo, que analisou dados retrospectivos de 2011, 2012 e 2015, de uma pesquisa nacional de saúde e bem-estar com 36.000 entrevistados, resultou na prevalência de 0,41% de UC.⁵ No Brasil, dois estudos demonstraram, entre adultos, maior ocorrência da UC entre mulheres, com estimativa entre 80%⁴ e 86%.⁶

Há poucos dados publicados sobre a história natural da urticária, e alguns deles têm limitações metodológicas, a maioria direcionada para a duração da UCE.⁷ Em geral, a frequência da progressão dos casos de urticária aguda (UA) para UC não é explorada adequadamente, além de alguns estudos terem sido realizados em âmbito hospitalar, e não populacional.⁷

Tabela 3 Principais receptores, ligantes e mediadores pré-formados e neoformados

Receptores e tipo de mediadores	Aminas	Denominação	Funções/ações
Pré-formados (em geral, estocados nos grânulos de 0,2 a 0,8 µm de diâmetro, dos mastócitos da pele. Mastócitos TC, quimase-triptase positivos)	Aminas	Histamina	Vasodilatação, expressão de VCAM no endotélio vascular ativando células endoteliais, aumento de permeabilidade capilar, estímulo ao prurido.
	Proteoglicanos	Poliaminas	Vasodilatação.
		Heparina	Anticoagulação.
		Condroitin sulfato	Inibe a ativação de outros mastócitos de tecido conjuntivo.
	Proteases	Serglycin	Proteoglicano no qual a heparina se liga e tem função de manter a homeostase dos grânulos mastocitários a serem secretados.
		Triptases (expressa apenas em mastócitos)	Triptase-α, triptase-βI triptase-βII, triptase-βIII, triptase-γ, triptase-δ: aumento de permeabilidade capilar, estímulo ao prurido via PAR2.
		Quimase-1 (expressa apenas nos mastócitos da pele)	Protease estocada nos grânulos de mastócitos da pele, promovendo inflamação e destruição tecidual.
	Enzimas lisossômicas	Catepsina G	
		Carboxipeptidase A	
		Granzima B 3	
		β-glucoronidase	Glicosidase que participa do catabolismo de mucopolissacarídeos.
	Citocinas	β-hexosaminidase	Envolvida em mecanismos de hidrólise.
		Arilsulfatase	Catalisa reações de hexoses sulfonadas.
		TNF-α	Estimula polarização TH1.
Neoformados (sintetizados após minutos a horas da estimulação mastocitária)	Lipídicos	bFGF	Estímulo aos fibroblastos na regeneração da matriz intercelular.
		IL-4	Estimula inflamação tipo 2.
		SCF	Maturação, diferenciação e aumento de sobrevivência dos mastócitos.
		VEGFb	Aumento de permeabilidade capilar e angiogênese.
		Prostaglandina D2 (PGD2)	Vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar.
			Recrutamento e ativação de linfócitos Th2.
			Quimiotaxia e ativação de basófilos e eosinófilos.
		Leucotrieno B4 (LTB4)	Migração de células linfóides da imunidade inata tipo 2 (ILC2).
			Quimiotaxia de neutrófilos, mastócitos e células dendríticas.
		Leucotrieno C4 (LTC4)	Recrutamento de linfócitos CD8 +.
		Leucotrieno D4 (LTD4)	Migração de eosinófilos.
			Migração de eosinófilos e neutrófilos.

Tabela 3 (Continuação)

Receptores e tipo de mediadores	Denominação	Funções/ações
Citocinas	Leucotrieno E4 (LTD4)	Migração de eosinófilos e ILC2.
	Prostaglandina E2 (PGE2)	Estabilização dos mastócitos, diminuição da sua ativação e migração de células dendríticas.
	Fator ativador de plaquetas (PAF)	Vasodilatação, aumento de permeabilidade capilar, aumenta adesão de células do sangue no endotélio vascular e promove a migração para o extravascular.
	Interleucina-1 (IL-1) (expressão sérica aumentada na UCE)	Recrutamento de eosinófilos, neutrófilos, migração de células dendríticas, ativação do inflamassoma; IL-1 β determina o extravasamento de plasma dos vasos.
	Interferon tipo I (INF- α e INF- β) e II (INF- γ e tem expressão sérica diminuída na UCE)	Secretado em infecções virais como o vírus sincicial respiratório. Leva à agregação de linfócitos, eosinófilos, mastócitos, macrófagos e neutrófilos.
	IL-2 (expressão sérica diminuída na UCE)	Proliferação de linfócitos T efetores e linfócitos B; desenvolvimento de células Treg; fator de crescimento para linfócitos B e estímulo para síntese de anticorpos.
	IL-3 (expressão aumentada nas lesões de UCE)	Ativação de eosinófilos e basófilos; potencialização da expressão do Fc ϵ RI nos basófilos e estímulo a maior sobrevivência deles.
	IL-4 (expressão sérica aumentada na UCE)	Ativação de linfócitos T e basófilos; aumento da imunidade humoral; recrutamento de eosinófilos; diferenciação de Th0 para Th2 com indução de resposta inflamatória tipo 2 e de monócitos; diferenciação em macrófagos M2; fator de maior sobrevivência para linfócitos T e B; promove "switching" de classe de imunoglobulinas determinando a produção de IgE e IgG1 pelos linfócitos B.
	IL-5 (expressão sérica aumentada na UCE)	Aumento do número dos eosinófilos pelo incremento de capacidade de adesão e quimiotaxia à pele.
	IL-6 (expressão sérica aumentada na UCE)	Diferenciação dos linfócitos B e produção subsequente de IgG, IgM e IgA; maior proliferação dos mastócitos, maturação e reatividade (<i>priming</i>).
	IL-8 (expressão sérica aumentada na UCE)	Atua como quimioatraente para linfócitos T, basófilos, eosinófilos, células NK, e neutrófilos.
	IL-9 (expressão sérica aumentada na UCE)	Atua como fator de crescimento de mastócitos e linfócitos T; inibe citocinas tipo Th1 e promove proliferação de linfócitos CD8 + e mastócitos.
	IL-10 (expressão sérica aumentada na UCE)	Inibe a função de células Th1 e Tc1; ativa linfócitos B e induz a produção de autoanticorpos pelas células B.
	IL-12	Recrutamento de linfócitos T CD8 + ; indução de respostas de linfócitos Th1.
	IL-13 (expressão sérica aumentada na UCE)	Ativação de mastócitos e eosinófilos; maior sobrevivência dos eosinófilos.
	IL-16	Recrutamento de linfócitos T e migração de células dendríticas.
	IL-17A (expressão sérica aumentada na UCE)	Indução de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, com recrutamento de neutrófilos.
	IL-18	Migração de células dendríticas.

Tabela 3 (Continuação)

Receptores e tipo de mediadores	Denominação	Funções/ações
Quimiocinas	IL-25 (expressão aumentada nas lesões de UCE)	Indução de respostas Th2 e inibição de respostas Th1 e Th17; indução da produção de IgE e IgG1, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13.
	IL-31 (expressão sérica aumentada na UCE)	Indução de IL-6 e IL-8, CXCL1, CXCL8, CCL2 e CCL8 nos eosinófilos.
	IL-33 (expressão sérica aumentada na UCE)	Aumenta estimulação alérgica de mastócitos e basófilos; induz a produção da IL-31 nos mastócitos; aumenta expressão de integrina nos basófilos e eosinófilos levando-os à pele; promove maturação dos mastócitos.
	TNF- α (síntese “de novo”; expressão sérica aumentada na UCE)	Promove ativação de células endoteliais, proliferação de linfócitos T efetores, aumenta a expressão de ICAM-1 nos eosinófilos permitindo que migrem para a pele; ativação de monócitos e macrófagos, recrutamento de neutrófilos e proliferação de linfócitos T.
	GM-CSF	Determina migração de células dendríticas para os linfonodos.
	CCL1	Recrutamento de células T e monócitos.
	CCL2	Recrutamento de células T, monócitos, migração d e neutrófilos.
	CCL3	Recrutamento de células T e monócitos.
	CCL4	Recrutamento de células T e monócitos.
	CCL5	Recrutamento de células TCD8 + monócitos, basófilos, eosinófilos, células NK e células dendríticas.
	CCL7	Recrutamento de células T monócitos, basófilos, eosinófilos, células NK, células dendríticas imaturas e células hematopoéticas progenitoras.
	CCL18	Recrutamento de células T naïve, linfócitos T CD4+ e CD8 +, linfócitos T de memória, linfócitos B e células dendríticas imaturas.
	CCL20	Recrutamento de linfócitos B, linfócitos T efetoras de memória, recrutamento de células dendríticas CD11b +.
	CXCL1	Recrutamento de neutrófilos.
	CXCL2	Recrutamento de neutrófilos, basófilos e eosinófilos.
	CXCL3	Recrutamento de neutrófilos.
	CXCL8	Recrutamento de neutrófilos e linfócitos T CD4 +.
	XCL1	Migração de células dendríticas e apresentação cruzada de antígenos.
	CXCCL1	Recrutamento de monócitos e linfócitos T e aumento de sobrevivência delas.

Na avaliação dos dados do sistema nacional de saúde coreano entre 2002 e 2013, com amostra populacional de 1.025.340 de indivíduos, 4,8% foram identificados com urticária, o que determinou sua taxa de incidência anual variando de 45,7 a 82,5 por 100.000 pessoas-ano.⁷ Nesse estudo, entre todos os doentes com urticária, 6,1% foram identificados com evolução para UC. Dentre estes, 46,6% já tinham previamente UC, quando foram diagnosticados pela primeira vez com urticária. Os restantes tiveram UA no seu primeiro diagnóstico, mas desenvolveram UC subsequentemente, quando a doença recorreu, depois de 614 dias em média.⁷ No período de 5 e 10 anos, as taxas de incidência acumulativa de UC entre todos os doentes que tiveram urticária foi entre 6,3% e 7,8%, respectivamente, e cerca de 50% dos pacientes com UC apresentaram remissão depois de 11 meses de doença, com taxas de remissão da UC entre 52,6% no primeiro ano de doença, 78% no terceiro ano e 89% em cinco anos.⁷

Maior renda financeira foi associada a maiores taxas de remissão da UC.⁷ Além disso, o estudo demonstrou que vários outros fatores clínicos interferiram na progressão para UC, conferindo maior risco: idade ≥ 10 anos, sexo masculino, residência urbana e doença tireoidiana autoimune. As mulheres foram mais acometidas por UA em relação aos homens, quando dentro das faixas etárias entre 20–44 anos e 45–64 anos, o que pode estar ligado ao estrogênio, que estimula a imunidade humoral.⁷

Quanto à duração média da UCE, nos pacientes com idades ≥ 12 anos, estima-se duração de cinco anos, aproximadamente, embora possa persistir por períodos mais longos em casos graves.⁸ Em uma revisão que englobou oito estudos observacionais e duas revisões, a fim de determinar a duração do curso da UCE e as taxas de remissão da doença, demonstrou-se média de idade entre 34 a 68 anos e proporção de mulheres entre 61% a 80%.⁸ A proporção de doentes que alcançou remissão da UCE dentro do primeiro ano de doença variou entre 21% e 47%, enquanto as taxas de remissão relatadas no quinto ano de doença foram entre 34% e 45%.⁸ Com base em uma remissão da UCE de quatro semanas consecutivas, as taxas de remissão acumulativas variaram de 9% a 38% no primeiro ano, de 29% a 71% no quinto ano de doença e de 52% a 93% no vigésimo ano da UCE.⁸

Em outro estudo prospectivo com 685 pacientes (> 12 anos) com UCE na Colômbia, obteve-se prevalência acumulada de remissão em cinco anos de 59,1%; a recorrência foi de 17,1%, e a persistência da UCE em 11,6%. A presença de prurido crônico sem urticar ou angioedema ocorreu em 12,2% dos doentes. Houve maior probabilidade de a UCE persistir em pacientes com diagnóstico de hipotireoidismo (HR = 0,43; 95% IC 0,29–0,60) e a cada ponto maior no escore de gravidade UAS7 (HR = 0,93; 95% IC 0,92–0,95).⁹

Assim, em relação ao curso natural da doença, urticária é condição que acometerá cerca de 10% a 20% da população mundial em algum momento de suas vidas. Há consenso de que a UA espontânea é frequente, porém seja muitas vezes associada com infecções das vias aéreas superiores, tendo, a maioria delas, curso autolimitado, e menos de 10% evoluem para UC, embora alguns estudos indiquem maiores taxas.^{7,10,11} A UC, por sua vez, persiste por períodos maiores que um ano na maioria dos pacientes, determinando elevado comprometimento da qualidade de vida, ocasionando

comorbidades psiquiátricas e sistêmicas, além de acarretar elevado custo ao sistema de saúde.^{7,8,10,11}

Base genética e epigenética

A UC é doença multifatorial, em que a reação de hipersensibilidade é fundamentada por uma base genética e epigenética que infligem suscetibilidade.

Em relação aos antígenos de histocompatibilidade, o HLA-Bw35 foi associado à UC e a outras doenças endócrinas na população japonesa.¹² Linfócitos T CD4+ do infiltrado, assim como o endotélio vascular, glândulas sudoríparas e nervos expressam HLA-DR.^{13–15}

Em pacientes caucasianos com UCE, encontrou-se forte associação com o HLA-DRB1*04 (HLA-DR4) em doentes que manifestaram atividade liberadora de histamina no soro, demonstrando que, apesar de heterogênea, a UC apresenta patogênese autoimune em um subgrupo de doentes.¹⁶

Em uma amostra de chineses, pacientes com UCE tiveram metilação menor em 439 genes, com 86,5% destes hipometilados, especialmente no cromossomo 6, sugerindo comportamento autoimune, semelhante a doenças como artrite reumatoide, esclerose múltipla e lúpus. O estudo também identificou que a via dos esfingolipídios, particularmente a esfingosina-1-fosfato (S1p), pode estar envolvida na UCE, pois a hipometilação aumenta sua produção, influenciando a inflamação e a resposta imunológica. De fato, a prevalência de doenças autoimunes em pacientes com UCE é alta, e muitos apresentam anticorpos específicos e histórico familiar de autoimunidade.^{17,18}

Em condições homeostáticas, os níveis de S1p são baixos nos tecidos, porém mastócitos podem liberar S1p em resposta a estímulos, o que aumenta a permeabilidade capilar e recruta células imunes, contribuindo para a inflamação alérgica. A S1p, através do receptor s1p1, promove a diferenciação de células-T em Th17 e pode polarizar linfócitos para o imunofenótipo Th2, além de suprimir a diferenciação de células tímicas e extratímicas T-reguladoras (LTreg), conduzindo à inflamação crônica.¹⁹ O efeito autócrino da s1p nos receptores sip2 nos próprios mastócitos conduz a degranulação.¹⁹

Em um estudo tipo GWAS, a UCE foi associada a SNPs nos genes *TDGF1*, *HLA-G*, *PTPN22*, *LILRA3*, *IGHG1/IGHG2*, que explicam 8,07% da hereditariedade da UCE no ponto estimado de prevalência da doença de 0,5% a 1% na população geral, e os três primeiros estão associados a fenótipos autoimunes da UCE.²⁰ Essas alterações fundamentam a ativação dos macrófagos na patogênese da UCE.^{20,21}

O gene *TDGF1* aumenta a atividade fagocítica dos macrófagos e estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias por meio da via NF-Kb.^{20,22} O fator de transcrição c-Maf determina a produção de IL-10 pelos macrófagos de fenótipo tipo 2 (macrófagos M2), auxiliando a perpetuação da inflamação mediada pelos linfócitos Th2, os quais mantêm o processo inflamatório e contribuem para a cronicidade da urticária.^{20,21} O gene *HLA-G* identificado entre os alelos de SNPs relacionados à UCE codifica o HLA-G, uma molécula HLA de classe I que induz imunotolerância suprimindo as funções de células NK, células T CD4+ e CD8+ e células dendríticas, de modo que entre pacientes com rinite alérgica e asma observam-se níveis elevados do

HLA-G solúvel, que se correlaciona com IgE sérica específica a alérgenos.^{20,23}

Dois estudos evidenciaram associação de UCE e doenças autoimunes com os genes *CRTH2*²⁴ e *ORAI1*.²⁵ Outros estudos indicaram relação entre UCE e os alelos HLA-DRB1*04,²⁶ HLA-DRB1*01, HLA-B44 e HLA-DRB*15,²⁷ TGF- β 1,²⁸ PTPN22 (fator que regula a produção de IgG anti-TPO e anti-TG)²⁹ e IL-2.³⁰ Em particular, a presença da associação da UCE com os genes *CRTH2* e *TGF- β 1* se relaciona a casos associados com asma alérgica/atópica, e com HLA-DRB1*01, HLA-B44 e HLA-DRB*15 com doenças autoimunes, mas não doença atópica.²⁰

Em estudo com linhagem-1 de mastócitos humanos (HMC-1) *knocked down*, após incubação com trombina para mimetizar a patogenia da UCE, Fang et al.³¹ observaram a relevância dos genes *CCL2* (*chemokine C-C motif ligand-2*) e *CH25H* (*cholesterol 25-hidroxilase*) e da via da sinalização do fator de necrose tumoral.

Em outro estudo GWAS, identificaram-se dois *loci* associados ao risco de UCE: HLA-DQA1 e ITPKB. O inositol 1,4,5-trifosfato quinase B (ITPKB) é parte de uma família de quinases que fosforiliza o inositol, como um segundo mensageiro na via sinalizadora do cálcio.³² A regulação do inositol-1,4,5 está envolvida na sinalização neuronal e função imune, incluindo a degranulação dos mastócitos e basófilos, sugerindo que o ITPKB possa atuar na perda de tolerância na UCE e potencializar as respostas de secreção dependentes de cálcio nos mastócitos.³²

Com base nesses modelos, estimulados majoritariamente por fatores exógenos, uma pequena parcela dos doentes com forma aguda de urticária, sob ação de fatores endógenos (como aspectos genéticos e epigenéticos) interagem no espectro fenotípico da UCE, no qual diferentes HLA e polimorfismos gênicos determinam quebra da tolerância imune, com predisposição à doença e associação com outras condições autoimunes que, em conjunto, determinam o pano de fundo da patogênese da doença (fig. 2).

Patogênese

A patogênese da UCE é centrada na atividade dos mastócitos, cuja degranulação na pele e subcutâneo/submucosas determinará a formação de urticas e angioedema e do seu sintoma cardinal, o prurido. Assim, a UCE é considerada doença dependente de mastócitos, com a coparticipação de basófilos e outros elementos celulares que são atraídos à pele, envolvendo diferentes mecanismos imunes como autoimunidade, inflamação, fatores de coagulação e ativação de receptores de membrana dos mastócitos (figs. 3 e 4), os quais ocasionam inflamação crônica.^{10,32}

Diversos autores classificam a UCE como doença autoimune, em virtude dos achados genéticos e da coexistência de outras doenças autoimunes.³²

Em 1946, Malmros³³ descreveu o primeiro achado do que é denominado um fenômeno de “autorreatividade” em pacientes com UC, quando injetou o próprio soro (soro autólogo) de seis pacientes com UC, como em um teste intradérmico, e observou a formação do eritema e urtica dentro de 30 minutos da injeção, sugerindo transferência passiva de anticorpos. Posteriormente, em 1986, evidenciou-se que

sete de 12 testes de soro autólogo de pacientes com urticária crônica idiopática (UCI) reinjetados via intradérmica produziram eritema e urtica no local da injeção.^{33–35}

Nas últimas décadas, consideráveis descobertas foram reveladas sobre os mecanismos que envolvem a ativação dos mastócitos, com a descrição de novos receptores de ativação e inibição expressos na sua superfície da membrana celular.³⁶ A maioria dos progenitores dos mastócitos já expressa em sua membrana o receptor c-Kit e o Fc ϵ RI, os quais são fundamentais para a sobrevivência e a atividade dessas células.³⁶ Diferentes citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão, tais como IL-4, IL-5, IL-6, IL-15, TNF- α , CCL-2 e molécula de adesão de células vasculares (VCAM-1) liberadas no microambiente tecidual regulam a expansão, o endereçamento e a maturação dos precursores mastocitários. No entanto, a ligação do *stem-cell factor* (SCF) ao receptor c-Kit permanece o sinal mais potente da diferenciação, proliferação e sobrevivência dos mastócitos.³² Diferentes autores descreveram a presença de autoanticorpos de classe IgG e IgM direcionados contra a IgE e/ou sua subunidade alfa do receptor de membrana (Fc ϵ RI α),^{37–40} além de basopenia no sangue periférico desses doentes.

Posteriormente, avanços conduziram a compreensão da existência de dois mecanismos autoimunes principais, que determinam a denominada “autorreatividade” nos doentes com UCE: a autoimunidade do tipo I (ou autoalérgica, UCEaa), principalmente mediada por IgE específica a autoantígenos (peptídeos endógenos),⁴¹ com IgE direcionada contra a tireoperoxidase sérica, e o tipo IIb de autoimunidade (UCE autoimune, UCEai), mediada pela IgG,³⁸ e em menor extensão também pela IgM e IgA, direcionadas contra a IgE ou o receptor Fc ϵ RI α , expresso em mastócitos e basófilos.³²

Ambos os mecanismos (endótipos) sugerem o princípio em comum de a UCE ser doença autoimune fundamentalmente, e não influenciada por agentes/fatores exógenos.⁴² No entanto, a observação de que os autoanticorpos não são sempre detectados em pacientes com UCE indica que outros mecanismos, além da autoimunidade, quer sejam imunológicos ou não imunológicos, estão envolvidos na patogênese, contribuindo na compreensão de diferentes fenótipos da UCE.³²

O tipo I/UCEaa é inerente à existência de anticorpos IgE a vários antígenos atualmente reconhecidos, como a tireoperoxidase ou peroxidase tireoideana (TPO), tireoglobulina (TG), TF, peroxidase eosinofílica (EPO), DNA dupla hélice (dsDNA), proteína catiônica eosinofílica (ECP), interleucina-24 (IL-24) e IgE anti-Fc ϵ RI.^{11,42,43} Os autoantígenos mais comuns são a TPO e a IL-24, e IgE-antiTPO e IgE-antiIL-24 demonstram *in vitro* ativação de mastócitos e/ou basófilos.^{42,44,45} IgE anti IL-24 é presente em torno de 70% a 80% dos doentes com UCE, e sua concentração sérica nos doentes com UCE se correlaciona com a atividade da doença.⁴⁴

Quando se utilizou o soro autólogo do paciente (auto-hemoterapia) como tratamento da UCE, o teste do soro autólogo (ASST) tornou-se negativo em 28% e 34% dos doentes, respectivamente nas semanas 9 e 21, porém sem correlação com a resposta global ao tratamento, uma vez que houve redução de pouco mais que 50% das doses de anti-histamínicos necessárias ao tratamento da UCE em relação ao período anterior à auto-hemoterapia.⁴⁶ A ativação

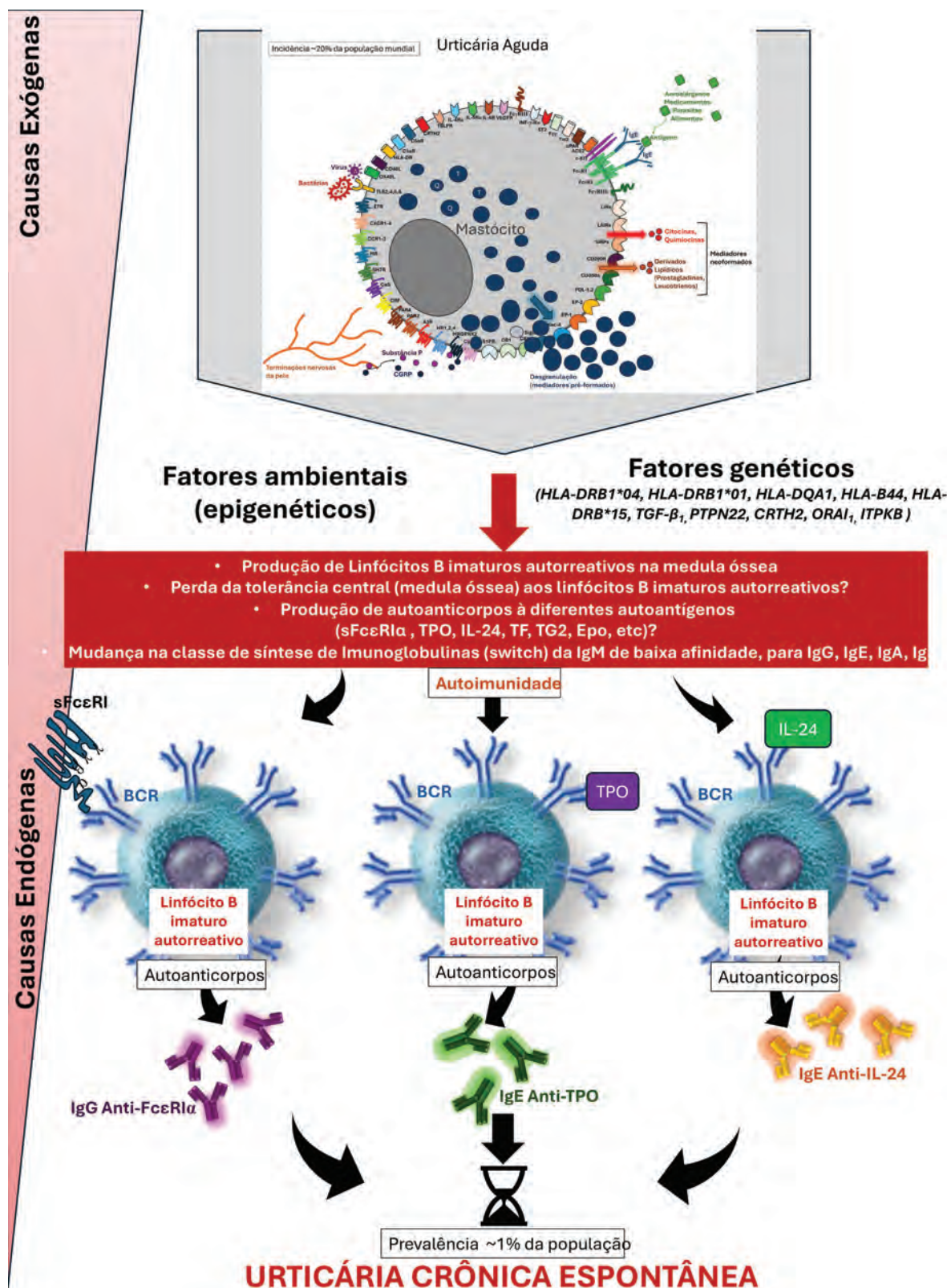


Figura 2 Principais mecanismos epigenéticos e genéticos envolvidos na urticária aguda em sua evolução para urticária crônica espontânea.

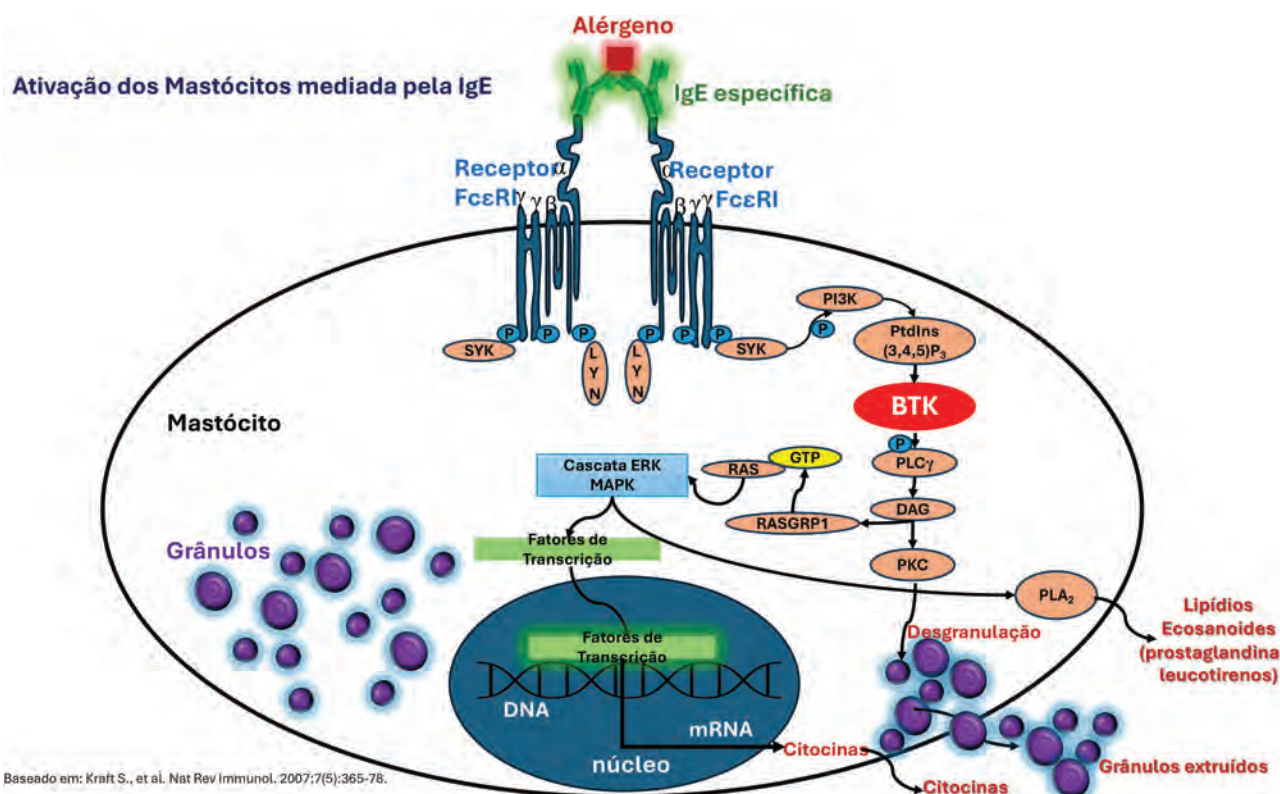


Figura 3 Ativação e degranulação dos mastócitos frente a antígenos externos em reações IgE-mediadas fora do contexto da urticária crônica espontânea: IgE específica a um dado alérgeno, ligação da mesma aos receptores contíguos FcεRI, na membrana mastocitária, e eventos de sinalização intracelular intermediados pela tirosina quinase de Bruton (BTK). O fenômeno culmina com a degranulação dos mastócitos e síntese de mediadores neoformados.

seletiva de mastócitos na pele pelos autoanticorpos IgE pode ser explicada pela ocorrência de certos autoalérgenos, expressos quase que exclusivamente na pele, como a IL-24 e a reação cruzada com certas proteínas como a TPO (ausente na pele) e a EPO (expressa na pele).⁴²

O tipo IIb/UCeai ocorre sob a forma de IgG anti-FcεRIα em cerca de 20% a 50% dos pacientes.^{11,47} Esses autoanticorpos ativam mastócitos e basófilos (p. ex., via IgE e FcεRI), porém estão presentes em 8% dos pacientes com UCE quando critérios estritos são aplicados, o que inclui a presença da triplíce positividade dos seguintes exames: ASST, imunoenensaio para autoanticorpos IgG e teste de ativação de basófilos (BAT).⁴⁷ O tipo IIb de UCeai caracteriza-se pela presença de atividade elevada da doença (UAS7 elevado), concomitância com outras doenças autoimunes (como tireoidite de Hashimoto), baixos níveis séricos de IgE total, níveis elevados de anticorpos IgG anti-TPO, basopenia (< 10 células/μL) e eosinopenia (< 50 células/μL),⁴⁸ no sangue periférico e pobre resposta terapêutica aos anti-histamínicos, resposta ruim ou resposta parcial ao omalizumabe, além de boa resposta terapêutica à ciclosporina.⁴⁷ No mecanismo IIb demonstrou-se a presença de IgG (subtipos IgG₁ e IgG₃) em 24% dos doentes avaliados, e mais da metade dos doentes tem IgM (60%) ou IgA (5%) contra o receptor FcεRI (mais comum), quando esses anticorpos foram pesquisados pelo método de ELISA e contra a IgE.^{42,49} Na prática clínica, recomenda-se avaliar a relação entre níveis séricos da IgG anti-tireoperoxidase/IgE sérica total, a qual nesses doentes pode resultar em valores > 15,

como avaliação da existência de UCeai (tipo IIb), uma vez que níveis séricos de IgE total < 40 UI/mL são frequentemente observados.⁵⁰

Na verdade, muitos pacientes com UCE apresentam coexistência de autoanticorpos auto-IgE e IgG (coexistência dos mecanismos tipo I e tipo IIb), o que indica sobreposição entre esses dois endótipos.^{43,51} No Brasil, 38% dos doentes com endótipos do mecanismo tipo I, 51% com endótipos de mecanismo tipo I e IIb concomitante, 9% com endótipos IIb e 2% de doentes que não preencheram critérios para qualquer endótipo.⁵¹ Assim, a sobreposição dos mecanismos de autorreatividade na UCE, tipos I e IIb, com IgG e IgE anti-TPO, pode coexistir em um mesmo paciente, porém os doentes com UCeai com ou sem coexistência com UCeaa são pacientes em geral mulheres, com níveis de autoanticorpos antiperoxidase maiores (tanto IgG quanto IgE anti-TPO), e demonstram maior impacto negativo na qualidade de vida, enquanto os doentes com UCeaa sem associação com UCeai são indivíduos mais jovens.^{36,52} No entanto, considerando diferentes estudos, menos de 35% dos pacientes com UCE não terão qualquer autoanticorpo (endótipo não autoimune).^{51,52}

Além dos autoanticorpos, outro fator envolvido na amplificação da degranulação mastocitária é a ativação do sistema complemento pela via alternativa. Isso é particularmente relevante no mecanismo de UCE tipo IIb, no qual, após a ativação do FcεRI na membrana dos mastócitos pela IgG-anti-FcεRI, ocorre a geração do C5a (anafilotoxina) e este

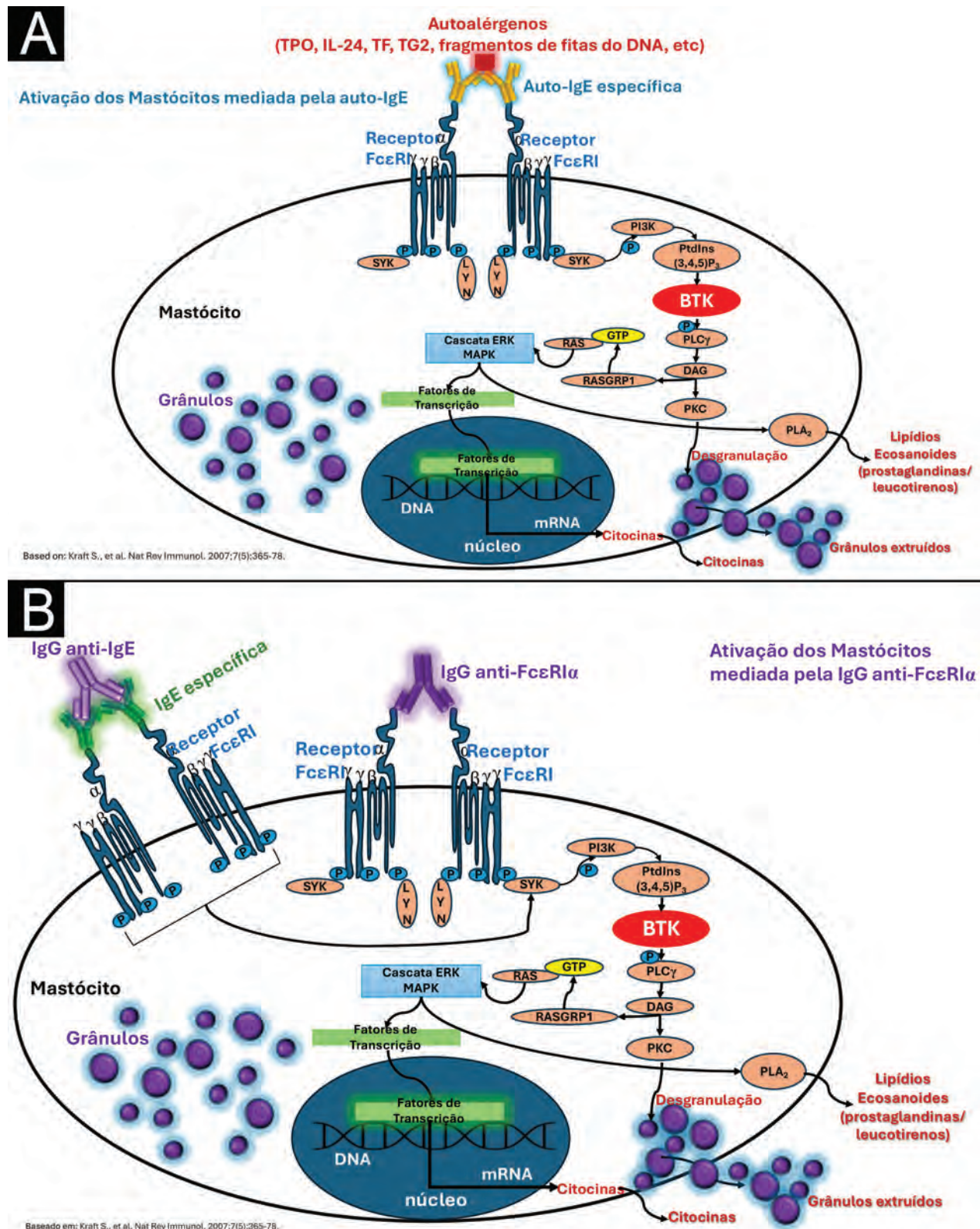


Figura 4 (A) Mecanismo de autoimunidade do tipo I (autoalergia), com a participação de aloanticorpos IgE contra autoantígenos circulantes. (B) Mecanismo IIb (autoimunidade) mediado pela presença de autoanticorpos de classe IgG, eventualmente IgM e IgA contra a subunidade alfa do receptor de alta afinidade à IgE (FcεRI α) nos mastócitos e basófilos, ou contra a IgE do paciente, circulante ou ligada aos receptores FcεRI. Em ambos os mecanismos ocorre a degranulação mastocitária e síntese de mediadores neoformados por meio da ativação de vias de sinalização específicas de sinalização intracelular e nuclear, as quais têm em comum a ativação da tirosino-quinase de Bruton (BTK).

atua como ligante do receptor C5aR expresso apenas nos mastócitos da pele, e exacerba a degranulação mastocitária, agravando e amplificando a UCE, o que torna a pele o órgão alvo na UCE pela expressão única do C5aR, sensibilizando-a em processos inflamatórios e autoimunes.³⁶

A compreensão da patogênese da UCE permitiu esclarecer a ação de agentes terapêuticos, como o anticorpo monoclonal omalizumabe, direcionado contra a IgE humana, sequestrando-a e suprimindo a expressão dos seus receptores de membrana (FcεRI) nos mastócitos e basófilos, de modo que ocorre diminuição da densidade de antígeno para o qual a IgG anti-FcεRI é direcionada, com consequente diminuição da sinalização da degranulação dos mastócitos e basófilos.⁵³ Consequentemente, a ligação cruzada (*cross-linking*) entre dois receptores FcεRI contíguos na membrana celular, um passo necessário à degranulação, é reduzida.⁵³ Além disso, com a ativação do complemento via alternativa, que é ocasionada pela agregação das IgG₁ e IgG₃ ao antígeno FcεRI, responsável pela ativação do complemento, com o uso do omalizumabe, diminuiu-se a expressão do FcεRI na membrana celular dos mastócitos, o que reduz a interação IgG-anti-FcεRI e o antígeno receptor, diminuindo consequentemente a geração de C5a e sua ligação nos receptores C5aR na membrana dos mastócitos cutâneos, silenciando os sinais de potencialização da ativação dessas células protagônicas da UCE.⁵³

Além dos receptor FcεRI, os mastócitos podem ser ativados por outros receptores de ativação em sua superfície, incluindo o receptor X2 acoplado à proteína G relacionado ao Mas (MRGPRX2), receptor C5Ra, receptores de proteases ativadas (PAR₁ e PAR₂, que têm como ligantes a tripsina, tripsina, trombina e o complexo FVIIa/FXa/TF), de molécula homóloga a receptores de quimioatração expressa em células Th2 (CRTh2) e receptores de citocinas (ST2, para a IL-33; receptor IL-4Rα para a IL-4, entre outros como para IL-5, IL-6, IL-15, IL-25, linfopoietina do estroma tímico [TSLP] e TNF-α) e o receptor c-Kit.³⁶

A diversidade de receptores dos mastócitos (FcεRI, MRGPRX2, PAR₁ e PAR₂, CRTh2, c-Kit [CD117] e receptores para várias citocinas e histamina H1 e H4) tornam essa célula capaz de ser submetida a um estímulo que influencia uma resposta subjacente (*priming*).¹¹ A ativação do FcεRI envolve várias proteínas de sinalização intracitoplasmáticas (p. ex., a LYN, tirosina quinase esplênica [SYK] e tirosina quinase de Bruton [BTK]), as quais promovem sinais de fosforilação subsequentes em outras proteínas e induzem a ativação dos mastócitos e sua degranulação.¹¹ Assim, o primeiro passo da sinalização mediada pelo FcεRI é a fosforilação da cadeia beta FcεRI (FcεRIβ-chain) e cadeia gama (FcεRIγ-chain) pela proteína LYN, seguida da ativação do SYK e da BTK.¹¹ Dessa maneira, a BTK citossólica é a reguladora central positiva da ativação e produção de citocinas pelos mastócitos em estímulos mediados pelo FcεRI.¹¹ Além de sua função na ativação mastocitária, a BTK é necessária para a via de sinalização dos receptores de células B (BCR) e subsequente síntese de anticorpos.¹¹

Além dos receptores de membrana que ativam os mastócitos, essas células têm receptores inibidores da sua função, tais como o CD200R, CD300a, FcγRIIb e a lectina 8 imunoglobulina-símile ligante do ácido siálico (siglec-8), os quais podem bloquear sua ativação e interação com outros ligantes.¹¹

De interesse crescente é o receptor MRGPRX2, um receptor acoplado à proteína G com sete domínios transmembrana, altamente expresso em mastócitos de pacientes com UCE e exacerbadamente regulado nas formas graves da doença, participando de mecanismos de degranulação denominados pseudoalérgicos/neurogênicos.³⁶ Sua ativação ocorre por vários mediadores, incluindo o composto 48/80, mediadores derivados de eosinófilos (proteína básica principal, MBP e EPO), neuropeptídeos (como substância P, peptídeo intestinal vasoativo, VIP), peptídeos da defesa inata do hospedeiro (catelecidina), pequenas moléculas de medicamentos (antagonistas da nicotina e drogas bloqueadoras neuromusculares), opioides, antibióticos (vancomicina, ciprofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina) e meios de contraste iodados, todos envolvidos no desenvolvimento e na exacerbação da UCE. Após a ativação do MRGPRX2 ocorre aumento do cálcio no citosol do MC, mediando canais de Ca²⁺, Gai, Gaq, sinal extracelular regulado por quinase, PI3K/AKT e fosfoinositídeo fosfolipase Cγ com degranulação subsequente e liberação posterior de citocinas.³⁶ A comunicação entre eosinófilos e mastócitos independente de mecanismos relacionados à IgE pode ocorrer na UCE, em virtude de MBP e EPO que se ligam aos receptores MRGPRX2, contribuindo na manutenção das lesões na UCE.³⁶

Os mastócitos cutâneos cronicamente expostos a IL-33 (alarmina) têm sua degranulação mediada pelos FcεRI atenuada, porém IL-33 é capaz de sensibilizá-los a maior reatividade aguda aos ligantes do receptor MRGPRX2.³⁶ A IL-33 tem sua meia-vida reduzida pela ação de proteases e histamina liberadas na degranulação, o que constitui *feedback* negativo, controlando suas ações.³⁶

Inflamação e coagulação na UCE

Alguns pacientes com UCE demonstram características de inflamação crônica, incluindo aumento no número dos mastócitos, aumento de eosinófilos, basófilos e outros elementos celulares infiltrando a derme, aumento de expressão de citocinas, neovascularização e aumento da expressão de moléculas de adesão vascular.¹⁰ No entanto, vários outros tipos de células também participam da patogênese, o que pode ser inferido pela resistência a vários medicamentos direcionados aos mastócitos.⁴² O maior número de mastócitos na pele de pacientes com UCE se relaciona com urticária mais ativa, de modo que também os doentes com UCE em atividade apresentam maior número de mastócitos na pele, comparados aos pacientes com UCE em remissão e aos controles saudáveis.⁵⁴

Histopatologicamente, mais de 90% dos pacientes com UCE apresentam infiltrado celular perivascular, não necrotizante e sem evidência de deposição de imunoglobulinas ou complemento, com aumento proeminente de células mononucleares acompanhadas por aumento em nove vezes o número de mastócitos com sinais de degranulação. Os autores especularam que a UCE seria uma doença tipo "reação alérgica", mesmo sem um antígeno identificável. Além disso, a infiltração de células mononucleares e eosinófilos no ambiente perivascular da derme sugeriria imunopatologia molecular na UCE semelhante às reações alérgicas de fase tardia.⁵⁵ Também nesse estudo, os autores

identificaram que o infiltrado perivascular nas urticas era constituído por 47% de linfócitos T e 22% de monócitos.⁵⁵

Há diferentes citocinas, moléculas de adesão celular, quimiocinas e enzimas aumentadas no sangue de doentes com UCE (UCE, dermatografismo sintomático, urticária ao frio, urticária ao calor, urticária colinérgica e de pressão tardia), em relação aos controles sadios, como: TGF- β 1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL12p70, IL-13, IL-17, IL-18, IL-18 BP, IL-21, IL-23, IL-31, INF- γ , TNF- α , TNF- β , CCL5/RANTES, sICAM-1, sVCAM-1 e atividade da transglutaminase-2 (TG2).⁵⁴

Foram avaliados os níveis séricos da IL-33 e da TSLP em 50 doentes com UCE e 38 controles sadios, e observou-se elevação no soro dessas alarminas nos doentes, inclusive com correlação entre os níveis da IL-33 e os escores de UAS7 e DLQI, concluindo que a IL-33 possa ser um biomarcador de diagnóstico e prognóstico na UCE.^{56,57}

Além do aumento no número de mastócitos (CCL3 +) nas urticas de doentes com UCE, observa-se infiltrado perivascular de linfócitos CD4+ /CCR5+, monócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos e macrófagos (em sua maioria de fenótipo M2), contribuindo para amplificar o estado inflamatório da doença.^{21,36,42,54,55,58} Nesse contexto, as citocinas detectadas na pele com urticas (pele lesional) indicam padrões de resposta imune inflamatória tipo 1 (INF- γ) e tipo 2 (IL-4, IL-5); a inflamação tipo 2 é mantida pela produção de alarminas (IL-25, IL-33, TSLP), que são mediadores do sistema imune inato, especialmente envolvidos nas respostas alérgicas.^{36,56}

Originalmente, a presença de células T CD4+ autorreativas no sangue de doentes com UCE, direcionadas especificamente ao antígeno Fc ϵ R1 α , geraram a primeira evidência da sequência de eventos autoimunes na UCE, sendo tal como em outras doenças autoimunes: seu início relacionado à ativação de células-T autorreativas, estimuladas pelo INF- γ (reação inflamatória tipo 1, com participação inicial de células T CD4+ tipo Th1), de modo que as células T autorreativas (em resposta ao INF- γ) são detectadas mais precocemente que os autoanticorpos nos doentes com UCE, sugerindo que ambos estão presentes em estágios distintos do curso da UCE.^{59,60} Em paralelo, o eixo IL-23/IL-17 e TNF- α pode contribuir para a manutenção da inflamação na UCE.³⁶

Há aumento de células Th17 e da expressão da IL-17A tanto nas células T CD4+ quanto nos mastócitos na pele de pacientes com UCE grave, nas urticas e na pele aparentemente normal, onde essas células se dispõem em íntima proximidade, respaldando o envolvimento das células T na patogênese da UCE.⁶⁰ Essa observação levou à hipótese de que citocinas pró-inflamatórias, como a IL-17, e micropartículas derivadas de linfócitos T podem induzir degranulação dos mastócitos, de maneira transitória e de curta duração, a qual pode se resolver espontaneamente, e uma vez que as células CD4+ e mastócitos ativados se disponham próximos uns aos outros, ocorre nova exacerbação da urticária. Esse é uma das explicações para a natureza episódica/transitória do surgimento do eritema e urticas na UCE.⁶⁰

Assim, as células que infiltram a pele na UCE migram do sangue para o compartimento cutâneo em resposta a diferentes fatores quimiotáticos (p. ex., eotaxina, MCP3, RANTES, IL-5, C3a, C5a, TNF, IL-17 e fator ativador de plaquetas [PAF]), liberados pelos mastócitos, células endoteliais ativadas (pela histamina e TNF- α , inicialmente, e

também pela trombina, IL-25, IL-33, VEGF), LTh2, fibroblastos dérmicos e outras células.¹¹ Moléculas de adesão celular, como a P-selectina, E-selectina, ICAM, VCAM e PECAM estão muito expressas nas urticas (pele lesional) dos doentes com UCE em virtude da ação da histamina, triptase e outros fatores.¹¹ Assim, podemos explicar o fato de que 10% a 15% dos pacientes com UCE apresentam eosinopenia e basopenia no sangue periférico, o que ocorre pela migração dessas células do sangue para a pele, o que se associa com a atividade da UCE, presença de autoanticorpos, pobre resposta terapêutica aos anti-histamínicos e ao omalizumabe.¹¹

Nas fases iniciais da formação da urtica, após 30 minutos da injeção do soro autólogo de doentes com UCE, observam-se neutrófilos e eosinófilos na área perivascular da derme (junto aos linfócitos-T), que aumentam em número dentro de 2 horas e diminuem em torno de 48 horas (neutrófilos) ou mais tardiamente (eosinófilos e linfócitos).¹¹ A comunicação entre mastócitos e eosinófilos é relevante na UCE, uma vez que ambos se ativam mutuamente, com eosinófilos liberando SCF estimulando os mastócitos, e estes produzindo IL-5, PAF, TNF e eotaxina (fig. 5).¹¹

Ativação cutânea da cascata da coagulação e do complemento

Os eosinófilos e as células endoteliais da microvasculatura da derme podem expressar o TF em sua superfície, em decorrência de diferentes estímulos, como a histamina, o VEGF, lipopolissacarídeos (LPS), TNF, IL-6, IL-33 e IL-1 β , promovendo ativação da coagulação.¹¹

A coagulação sanguínea tem duas vias principais: a extrínseca e a intrínseca. Na patogênese da UCE a via extrínseca desencadeada pelo TF é relevante em muitos pacientes. Níveis plasmáticos elevados do fragmento 1+2 da protrombina (PF₁₊₂), produtos da degradação da fibrina/fibrinogênio (PDF) e D-dímeros se elevavam no sangue de maneira proporcional à atividade e gravidade dos sintomas da UCE.⁶¹⁻⁶⁴ Quando pequenas quantidades do FVIIa se ligam ao TF na superfície de eosinófilos e de monócitos ativados do infiltrado celular das urticas e ao endotélio ativado na microvasculatura da derme, a via extrínseca da coagulação é ativada no plasma transudado, junto com fosfatidilserina (PS) e Ca²⁺, e ativa subsequentemente os fatores Xa, que converte a protrombina (FII) em FIIa (trombina), a qual gera fibrina (Fia) a partir do fibrinogênio (FI) e, como resíduo, o PF₁₊₂.⁶⁵ A plasmina da via fibrinolítica da coagulação então degrada a fibrina em PDF e D-dímeros.⁶⁵ A fibrina pode estimular receptor *Toll-like 4* (TRL4) inclusive nos mastócitos.⁶⁵

Embora a ativação da cascata da coagulação ocorra na UCE, é notável que ela ocorre como processo local, com a fibrinólise ativa e sem risco de eventos tromboembólicos.^{65,66} A expressão do TF nas urticas da UCE se deve, assim, aos eosinófilos ativados expressando o TF em suas membranas celulares, e ao TF expresso pelas células endoteliais da derme em resposta à sinergia de duas classes de seus indutores, o grupo 1 (LPS, TNF- α , IL-33, IL-1 β , que ativam a via de sinalização relacionada ao fator nuclear Kappa B, NF- κ B) e o grupo 2 (histamina e VEGF, que ativam a via intracelular ligada à fosfolipase C).⁶⁵ A expressão do TF nas células endoteliais pode ser suprimida pela adenosina (metabólito do ATP).⁶⁵

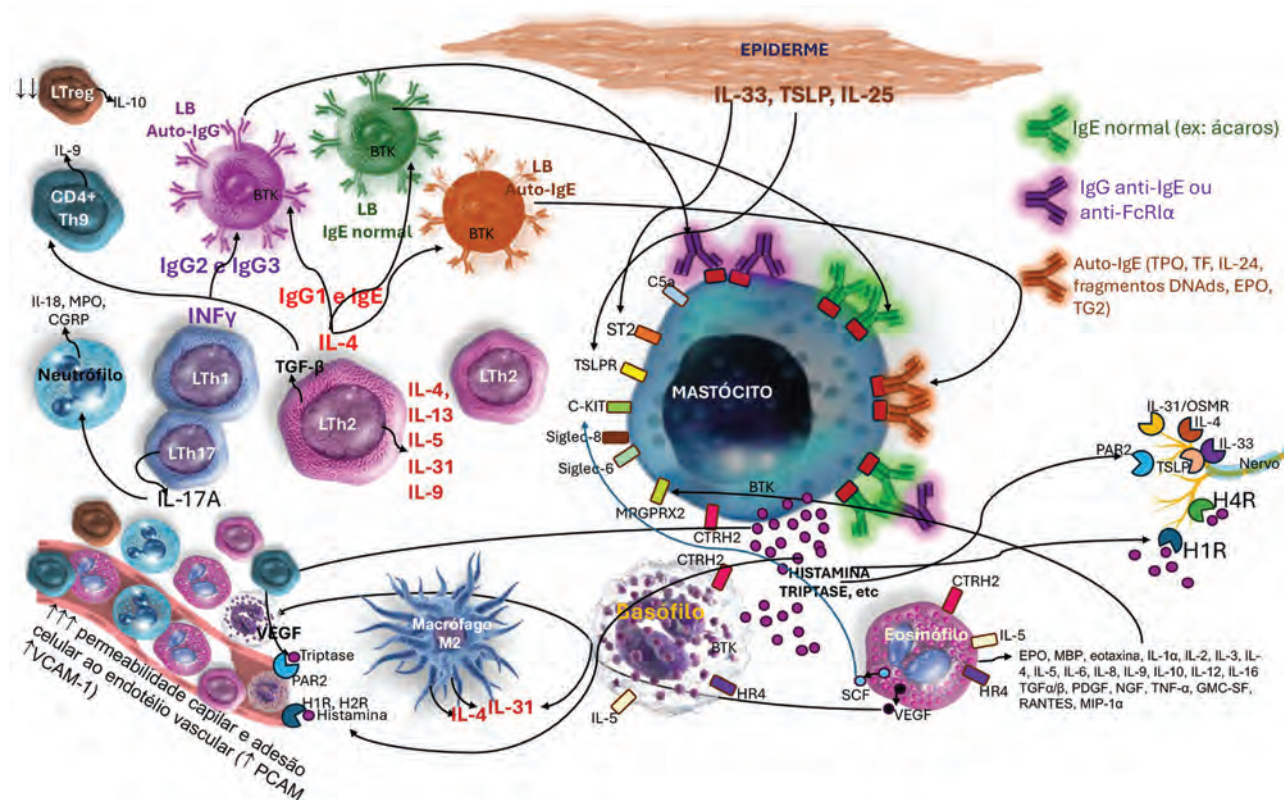


Figura 5 Principais interações inflamatórias entre mastócitos e diferentes elementos celulares na urticária crônica espontânea.

Como eventos subsequentes, ocorre tanto a ativação dos receptores PAR_{1,2,3,4} pelos fatores ativados da via extrínseca da coagulação [FVIIa ativa PAR₂, FXa ativa PAR_{1,2,3} e protrombina (IIa ou FIIa) ativa PAR_{1,3,4}], os quais atuam em diferentes células-alvo como nos mastócitos (onde o PAR₂ se encontra expresso de maneira intensa nas lesões de urticária), estimulando a produção e liberação de mediadores inflamatórios, mitogênese e no endotélio vascular, promovendo hiperpermeabilidade capilar, proliferação, quimiotaxia e diferenciação celular.⁶⁵ Também fatores da coagulação ativados da via intrínseca (FXa, FIIa e plasmina) atuam desencadeando a via alternativa do complemento, convertendo o C3 em complexo C3b + C3a, o qual atuando no C5 gera C5a e C5b, que agem como anafilatoxinas, com o C3a e C5a ligando-se aos seus receptores (C3aR e C5aR) nos mastócitos e basófilos e amplificando a estimulação dessas células.⁶⁵

Microbiota intestinal e urticária crônica

A UCE transcorre com a disbiose intestinal, e sua relevância vem sendo ressaltada na patogênese da doença, supostamente promovendo sinais que reduzam o limiar de ativação dos mastócitos (tais como a IL-33 e os LPS bacterianos) ou estimulam sinais inibidores (ácidos graxos de cadeia curta – SCFAs –, como o butirato e propionato) nessas células.⁶⁷

Os LPS influenciam os limiares de ativação dos mastócitos ou promovem seu *priming* e são produzidos pela microbiota no intestino.⁶⁷ Os SCFAs promovem a integridade da barreira epitelial e de sua função, estabilizando

o fator induzível por hipóxia (HIF), estimulando a expressão de moléculas das zonas de oclusão (*tight junctions*) [occludina-1, *Mucin 2* (MUC-2) e *Zonula Occludens-1* (ZO-1)] e produzindo peptídeos antimicrobianos, protegendo os enterócitos e prevenindo que os LPS alcancem a corrente sanguínea, podendo chegar à pele e se ligarem aos TLR4 nos mastócitos, ativando-os e produzindo mediadores inflamatórios como o TNF- α e a IL-13.⁶⁷ Os SCFAs atuam estimulando a IL-10, com propriedades anti-inflamatórias, e inibem a ativação dos mastócitos após estímulo pela IgE e também sem participação da IgE via regulação epigenética.⁶⁷

Os SCFAs são responsáveis, em parte, por promover a homeostase intestinal e seu balanço imune, sendo produzidos e liberados por *Firmicutes* incluindo *Clostridium leptum* e *Roseburia* spp., os quais regulam o crescimento e a virulência de patógenos entéricos, como *Escherichia coli* e *Klebsiella*, produtores de LPS.⁶⁷ Os SCFAs, como butirato e propionato, podem facilitar a diferenciação de linfócitos T reguladores (Tregs), que controlam os LT (CD4+) Th2 e suas citocinas, incluindo a IL-4 e a IL-13, que contribuem para a patogênese da UCE. A elevação da absorção do LPS e redução do SCFAs contribui para uma diferenciação anormal das células T naïve, aumentando a diferenciação delas em LTh2 e LTh17, e menor número de células Th1 e Treg.⁶⁸

Dietas com elevado nível de fibras aumentam os níveis sanguíneos de ácido propiônico, com bloqueio da inflamação alérgica via receptores acoplados à proteína G (GPCR41); butirato e propionato inibem a ativação mastocitária IgE-dependente e não dependente.⁶⁷ Por outro lado, a família *Enterobacteriaceae* (gêneros *Megamonas*, *Dialister* e *Megasphaera*) recuperada de pacientes com UC é um dos

membros pró-inflamatórios da microbiota intestinal desses pacientes. Verifica-se a redução de bactérias das cepas *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, que constituem 90% das bactérias benéficas do intestino.⁶⁸ Assim, a disbiose intestinal é ligada à UCE, bem como a outras doenças cutâneas como psoríase, dermatite atópica e acne.

Em áreas endêmicas, os pacientes adultos com UCE apresentam mais protozoários, apresentando risco elevado de soropositividade para toxocaríase e sensibilização ao *Anisakis simplex*, ambos helmintos Ascarididae, em relação aos controles saudáveis. Em crianças com UCE, a infecção por *Blastocystis hominis* apresenta importância.⁶⁸ Além dos helmintos, protozoários como *Blastocystis hominis* e *Giardia lamblia* têm a habilidade de produzir elevados níveis de anticorpos IgE específicos contra antígenos no hospedeiro, o que pode resultar em degranulação dos mastócitos do hospedeiro humano.⁶⁸ Além disso, os helmintos rompem as barreiras de proteção do organismo, propiciando resposta imune Th2 e reparação tecidual, inibindo a diferenciação Th1 e encorajando o desenvolvimento de mais Th2, enquanto as células B auxiliam as respostas Th1 produzindo IgG₁ e IgG₃, as quais podem formar imunocomplexos (CIC) com antígenos dos parasitas, ativando anafilotoxinas (C3a e C5a) que atuam nos mastócitos, contribuindo para a urticária. Esses dados demonstram que a composição e alterações do microbioma intestinal e parasitas podem ter impactos significantes na patogênese da UCE.

Patogênese do prurido

O prurido é o sintoma cardinal da UCE. Apesar de os sinais de escoriações serem incomuns entre os indivíduos com a doença, o prazer em coçar a pele é extremamente elevado entre eles, e muito maior quando comparado a outras doenças dermatológicas pruriginosas.⁶⁹

A histamina liberada na degranulação mastocitária e pelos basófilos tem função proeminente na patogênese da urticária e no seu prurido.⁷⁰ As terminações nervosas sensoriais na derme têm vias histaminérgicas (receptores H1 e H4), nas quais a histamina se liga e determina a percepção do prurido. No entanto, com a cronicidade da doença, a via imune Th2, sustentada pelo aumento das citocinas IL-4 e IL-5, ativa os mastócitos e os tornam com limiar reduzido para sua degranulação, via produção de IgE e sua ligação com o receptor FcεRI.⁷⁰ Além disso, tanto IL-31 quanto IL-33 são citocinas de inflamação tipo 2 e cruciais na formação das urticárias e na indução do prurido, uma vez que se ligam a receptores nas vias sensoriais não histaminérgicas dos nervos cutâneos.⁷⁰ Por fim, proteases como a triptase atuam em receptores pruridogênicos nas fibras sensoriais cutâneas (PAR₁ e PAR₂), serotonina (5-HT), além das citocinas IL4, IL-13 e TSLP liberadas pelos mastócitos ativados na UCE. Os basófilos circulantes no sangue periférico em pacientes com UCE sintetizam a IL-31 em resposta a estímulos IgE-dependentes, bem como à própria estimulação com o IL-31, o que, de maneira autócrina, retroalimenta a liberação de IL-4 e IL-13.⁷⁰ Essas citocinas também têm receptores nas terminações neurais sensoriais nas vias não histaminérgicas. Dessa maneira, o prurido na UCE não é apenas histaminérgico, o que é demonstrado pela ineficácia mesmo em doses quadruplicadas dos anti-H1 de segunda geração em

controlá-lo, em parcela significativa dos pacientes, uma vez que a via não histaminérgica do prurido tem marcada relevância.⁷¹

Biomarcadores de atividade da doença e resposta terapêutica

Biomarcadores ou “marcadores biológicos” são características objetivas e quantificáveis de processos biológicos que se referem a uma ampla subcategoria de sinais médicos, os quais são indicações objetivas de uma condição médica ou um processo biológico, patogênico ou de resposta farmacológica a determinada intervenção terapêutica, observadas nos pacientes, as quais podem ser mensuradas de maneira acurada e são reprodutíveis.⁷²

Quanto à UCE, não existem biomarcadores relacionados ao diagnóstico, exceto critérios de definição clínica.^{73,74} Os biomarcadores na UCE podem ser divididos em: (i) biomarcadores clínicos e sorológicos relacionados à atividade da doença/gravidade clínica; (ii) biomarcadores clínicos e sorológicos de resposta ao tratamento. Tais marcadores em UCE continuam sendo estudados por vários pesquisadores, particularmente, as citocinas/quimiocinas e substâncias expressas no sangue dos pacientes^{74,75} (tabela 4).

Em relação à resposta terapêutica, há diferentes marcadores que expressam melhor ou pior resposta⁷³ aos principais agentes terapêuticos propostos na escala do tratamento da UCE pelo Consenso Internacional sobre Urticária em 2022:⁷⁴ (i) anti-histaminicos – pobre resposta terapêutica em pacientes com UAS7 elevado e concomitância da UCE com a UC induzida, positividade do ASST e/ou BAT (*basophil activation test*), PCR e/ou VHS elevados, e/ou níveis séricos dos D-dímeros elevados); (ii) omalizumabe – resposta tardia ou ruim na presença de sinais de autoimunidade, como positividade do ASST e BAT ou FAN; resposta adequada na ausência de autoanticorpos IgG ativadores de basófilos, elevada expressão dos FcεRI nos basófilos e níveis séricos da IgE total elevados; marcadores de efetividade do omalizumabe são representados pelo aumento da contagem dos basófilos no sangue durante o tratamento, diminuição dos valores do D-dímero, PCR e redução do nível sérico da IL-31; (iii) ciclosporina – boa resposta ao tratamento na presença de sinais de autoimunidade, como positividade no BAT e/ou ASST associado com nível sérico baixo da IgE total (< 30–43 IU/mL);⁷⁶ valores elevados de D-dímeros se correlacionam com resposta ruim à ciclosporina.⁷³

Estresse e urticária

A UCE determina impacto negativo significativo na qualidade de vida (QoL); em torno de 40% dos doentes têm DLQI > 10 (comprometimento intenso ou muito grave na QoL), ocasionando consideráveis gastos ao sistema de saúde (907 a 2.084 dólares americanos, anualmente por paciente ao ano, especialmente pelos custos monetários do tratamento).^{76,77} Além da carga de sintomas que a UC impõe ao paciente e à sociedade, ocasionando distúrbios da qualidade do sono, produtividade no trabalho e no estudo, a doença e seu curso de imprevisibilidade elevam as despesas de saúde com medicamentos, visitas ambulatoriais e a prontos-socorros, hospitalizações, exames laboratoriais, que se

Tabela 4 Biomarcadores relacionados a maior atividade/gravidade da urticária crônica espontânea (UCE)[74-77]

Aspectos clínicos	Aspectos hematológicos e/ou sorológicos
• Idade de início da doença mais avançada • Sexo feminino • Presença de angioedema • Baixa resposta a anti-histamínicos • Teste do soro autólogo positivo • Hipersensibilidade a anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) • UCE de longa duração	• Contagem de eosinófilos baixa ($< 0,05 \times 10^9/L$) • Contagem de basófilos baixa ($< 0,01 \times 10^9/L$) • Baixos níveis séricos da vitamina D • Expressão do CD2023c nos basófilos elevada • Níveis elevados de eotaxina • Níveis elevados do VEGF • Níveis elevados da MMP-9 • Níveis elevados da IL-6 • Níveis elevados da IL-18 • Níveis elevados da IL-33 • Proteína C reativa (PCR) elevada • D-dímeros elevados (em metade dos doentes com doença grave) • Anticorpos antitireoide elevados (anti-TPO ≥ 34 kU/L) • Volume plaquetário médio elevado • Velocidade de Hemossedimentação elevada (VHS) • Teste de ativação de basófilos positivo (BAT) • Níveis séricos de adenosina elevados • Atividade elevada da transglutaminase 2

associam consequentemente desequilíbrio emocional, que incluem condições mentais como ansiedade, depressão e estresse, os quais podem contribuir para a persistência da doença.^{77,78}

Qualquer estímulo físico (p. ex., doenças, traumas, desidratação) ou psicológico (p. ex., estresses emocionais intensos) que desequilibram a homeostase resultam em resposta sistêmica de estresse.⁷⁷ O cérebro é um receptor de estímulos estressores e promotor das respostas de estresse, transmitindo estímulos para a periferia, como a pele, por meio de diferentes mediadores, quer pela maneira rápida e passageira mediada pelo sistema simpático-adreno-medular (SAM) ou com resposta de modo lento e passageiro/persistente mediada pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA).⁷⁷

A resposta aguda ao estresse afeta o sistema imune pelo aumento da secreção da IL-6, TNF- α e IL-1 β , mobilizando neutrófilos por meio da *skelatal-muscle-derived neutrophil-attracting chemokines* (CXCL-1) para fora da medula óssea e temporariamente direciona essas células, linfócitos e monócitos de órgãos periféricos para a medula óssea por meio da CXCR-4.⁷⁷

O estresse crônico pode causar alterações na imunidade inata e adaptativa, por meio de ações de mediadores neuroendócrinos do eixo SAM e do HPA.⁷⁷ O estresse ocasiona a liberação do hormônio liberador de corticotropina (CRH) pelo hipotálamo, que ativa a secreção de adrenocorticotropina (ACTH) pela hipófise anterior, o qual estimula a córtex adrenal a liberar corticosteroides.⁷⁷ Como *feedback* negativo, a elevação do cortisol sérico inibe a secreção do CRH e do ACTH.⁷⁷ O estresse crônico aumenta as respostas de células Th2 e reduz a atividade de células NK, causando desregulação também no eixo HPA, conduzindo a hipocortisolismo e hiperatividade sustentada do sistema nervoso simpático.⁷⁷ O hipocortisolismo está significativamente relacionado com níveis elevados da PCR ultrasensível e IL-18, demonstrando a contribuição de um

ciclo vicioso de inflamação e hipocortisolismo na patogênese da UC.⁷⁷

Ademais, o estresse psicológico pode desencadear a liberação da substância P pelas terminações nervosas na pele, a qual os ativa pelos receptores MRGPRX2 da membrana dos mastócitos ou receptores de neurocinina-1 (NK1R) e, junto com a liberação neural do CGRP, constituem a ligação do estresse com a inflamação neurogênica, causando uma comunicação bidirecional entre mastócitos e terminações neurais sensoriais periféricas, o que é facilitado pela localização anatômica dos mastócitos abundantemente próximos aos às terminações nervosas, vasos sanguíneos e linfáticos, na unidade microvascular da derme, permitindo resposta rápida às alterações ambientais e participação na inflamação cutânea.⁷⁷ O aumento da expressão do receptor 1 do hormônio liberador de corticotropina (CRH-R1) nas lesões de UC também sugere íntima conexão entre a pele e o eixo HPA.

Há estudos que indicam que eventos estressores (perdas de membros familiares, dificuldades financeiras, conflitos familiares e aspectos do trabalho) precedem exacerbações da UC em uma proporção significativa de pacientes.^{77,78} No entanto, sob a luz do conhecimento atual, é importante ter cautela ao interpretar a relação entre estresse psicológico e UCE.^{76,77}

Comorbidades

A UCE determina diferentes esferas de comorbidades, incluindo distúrbios do sono (36,7%), depressão (48,1%), ansiedade (30,6%), distúrbios do humor (29,4%), ideação suicida (18,8%) e outras desordens psiquiátricas (em 33% dos pacientes), doenças autoimunes associadas, doenças atópicas, distúrbios cardiovasculares e, menos frequentemente, associação com malignidades.⁷⁹ Ao todo, em torno de 30% dos pacientes com UCE apresentam pelo menos uma desordem autoimune, enquanto 2% podem ter uma ou

mais doenças autoimunes; tireoidite de Hashimoto e vitiligo constituem as doenças coexistentes mais frequentes.⁷⁹ Doença tireoideana ocorre em aproximadamente 50% dos doentes com UCE, com risco cinco a sete vezes maior de ocorrer anti-TPO positivo em relação aos controles. Outras doenças autoimunes têm maior prevalência, dependendo da população estudada: anemia perniciosa (> 5%), vitiligo (> 3%), diabetes *mellitus* insulino dependente, artrite reumatoide e doença celíaca (> 1%).⁷⁹ Em torno de 80% dos doentes com UCE desenvolvem alguma doença autoimune dentro de 10 anos do diagnóstico de UCE ter sido estabelecido.⁷⁷

Entre crianças (< 12 anos) com UCE, positividade do ASST, anormalidade biológicas da tireoide e presença de anticorpos antinucleares (FAN) foram observadas, respectivamente, em 36,8%, 10,4% e 6,4%, além de baixos níveis séricos de vitamina D (69,1%) e desordens psiquiátricas (70,4%).⁸⁰

Entre adultos com UCE, as comorbidades atópicas têm sido observadas, entre elas asma (19,6%), rinite alérgica (16,5%), dermatite atópica (6,3%) e alergia alimentar (8,2%), em dados do braço escandinavo do estudo AWARE.⁸¹ Esse padrão é similar ao observado em crianças com UCE, nas quais comorbidades atópicas foram muito prevalentes: dermatite atópica (17,2%), rinite alérgica (16%), asma (13,2%) e alergia alimentar (3,2%).⁸²

Em relação às malignidades, a UC esteve associada com câncer em 0,007% da população, com características de ser resistente a anti-H1, desaparece após a quimioterapia ou remoção do tumor, pode recorrer na recidiva tumoral e apresenta-se dois a oito meses antes do diagnóstico da malignidade.⁷⁹ As malignidades mais frequentes são carcinomas internos (24% carcinomas papilíferos da tireoide), malignidades hematológicas, incluindo linfoma não Hodgkin, câncer do estômago e fígado, porém há que se ressaltar que apesar de na literatura haver esses casos relatados associados com UCE, as taxas gerais de câncer entre pacientes com a doença são relativamente baixas, de modo que o guia internacional de urticária não recomenda rastreamento de malignidades como potencial causa da doença.^{74,79}

Com o estado inflamatório cutâneo e em casos persistentes de UCE, observa-se associação com síndrome metabólica, maior circunferência abdominal, hiperlipidemia, hipertensão arterial e doença cardiovascular.⁷⁹ Essas condições podem se relacionar à inflamação crônica e ao nível elevado de TNF- α entre esses doentes com UCE.⁷⁹

Urticária e manifestações urticariformes

A UCE deve ser primariamente diferenciada das formas de urticária crônica induzidas, como a urticária de pressão, dermografismo sintomático, colinérgica, solar, aquagênica, vibratória, ao frio, as quais surgem após exposição a um fator desencadeante identificável e geralmente externo, diferentemente da UCE; no entanto, a UCE pode coexistir com a UC induzida em cerca de 30% a 40% dos pacientes, os quais podem ter mais de uma UC induzida associada à UCE.⁸³

Orienta-se que os pacientes fotografem suas lesões cerca de 48 horas antes da consulta, pois isso pode auxiliar a visualização das lesões e dar informações sobre as características clínicas, como topografia, forma e tamanho das

lesões, o que pode indicar certas UC induzidas, persistência das lesões ou lesões residuais hipercrômicas acastanhadas ou purpúricas que sugiram diagnósticos diferenciais, como a vasculite urticariforme (UV).⁸⁴

A UV constitui o principal diagnóstico diferencial da UCE; a UCE e a UV normocomplementêmica podem coexistir, em raros casos. A UV deve ser suspeitada se ocorrer ao menos uma dessas características: urticas com duração > 24 horas no mesmo local, púrpura/hiperpigmentação pós-inflamatória, vesículas/bolhas, descamação residual e sintomas sistêmicos associados (artralgia, febre, linfadenopatia etc.).⁸⁵ À histopatologia, a presença de leucocitoclasia e depósitos de fibrina perfazem critérios mínimos para o diagnóstico da UV; a presença de extravasamento de hemácias não é exclusivo.⁸⁵ Ainda há debate se a UCE e a UV normocomplementêmica possam constituir parte do mesmo espectro de doença.⁸⁵

A biopsia cutânea da lesão está indicada em todos os casos em que a urtica ou o angioedema não são característicos, com sintomas e sinais típicos de urticas/angioedema observados na UCE.^{74,86}

A biopsia cutânea é indicada frente a situações incomuns em pacientes com UCE: ausência de prurido, presença de dor ou queimação prevalecendo sobre o sintoma de prurido, presença de sintomas gerais (febre, artralgia, linfadenopatia, hepato ou esplenomegalia), presença de halo violáceo, púrpura ou hiperpigmentação residual, ou exames laboratoriais com elevação substancial dos valores da VHS e PCR, alterações na eletroforese de proteínas (gama-patia monoclonal, em especial), elevação exagerada da ferritina e consumo dos fatores do complemento (C3, C4, CH50; hipocomplementenemia). Os autores ainda propõem que a ausência de resposta ao tratamento adequado, como preconizado pelo guia internacional de urticária, também constituiria sinal de alerta para a realização de biopsia cutânea.^{86,87}

Recursos semióticos interessantes para a visualização da púrpura nas lesões urticariformes são a diascopia (com lâmina de vidro ou régua plástica transparente), na qual a compressão esmaece o eritema da vasodilatação e permite a persistência de petéquias, e a dermatoscopia, como demonstrado por Suh et al.,⁸⁸ que pode revelar vasos lineares mais comumente na UCE (86%), enquanto a incidência de pontos ou glóbulos vermelho-purpúricos (90%) foi mais evidente em estágios já iniciais da UV.

Outros diagnósticos diferenciais da UCE são as reações medicamentosas, o penfigoide bolhoso atípico (urticari-forme), a dermatite urticada, a dermatose urticariforme neutrofílica (NUD/NUSI), as doenças autoinflamatórias com lesões urticariformes monogênicas, a síndrome de Schnitzler e a doença de Still do adulto (AOSD) (tabela 5).^{86,87}

Bases e perspectivas terapêuticas

O objetivo do tratamento da UCE é alcançar controle total da doença, com a ausência de sintomas e sinais da doença, o que é refletido pela aplicação e obtenção dos PROMs (*Patient Report Outcome Measure*: UCT, *Urticaria Control Test*, no formato de quatro questões e *Urticaria Activity Score* de sete dias, UAS7), como objetivo de obter-se nos pacientes UCT = 16 e UAS7 = 0, além do DLQI se possível

Tabela 5 Características da urticária crônica espontânea e seus principais diagnósticos diferenciais

	UCE	SALS	Schnitzler	NUD/NUSI	UV	DU	Droga	DBAI	Wells	AOSD
Alterações laboratoriais	Nenhuma relevante	Elevação na PCR, VHS, leucocitose, neutrofilia, linfopenia em alguns casos, elevação do amiloide proteico sérico	Leucocitose, neutrofilia, elevação da PCR/VHS, gamopatia monoclonal IgM ou IgA. Completo sérico normal ou elevado	Leucocitose, neutrofilia, elevação da PCR e VHS	Pode ter consumo do complemento (↓C3 e/ou ↓C4). Em caso de hipocomplementenemia pode cursar com citopenias, FAN +, além de glomerulonefrite e DBPOC	Nenhuma relevante	Pouco comuns, eventualmente eosinofilia	Eosinofilia, D-Dímero e IgE sérica total elevada no penfigoide bolhoso. Anticorpos antitransglutaminase durante a atividade da IgA na dermatite herpética	Pode ocorrer eosinofilia	Leucocitose com neutrofilia, anemia, ferritina em níveis muito elevados, ceruloplasmina elevada, VHS e PCR elevados durante a doença, bem como TGO e TGP elevados e DHL, além de gamopatia policlonal
Manifestações sistêmicas	Incomuns	Febre, artralgias, artrite, mal-estar geral, visceromegalias	Artralgia, osteoesclerose no fêmur e tíbia, depois úmero, rádio, ulna e fíbula, linfadenopatia, eventualmente visceromegalias	Febre, mialgia e fadiga, menos frequentemente dor torácica ou abdominal	Na forma hipocomplementêmica artrite, uveíte, mialgias, serosites	Geralmente ausente ou incomum	Infrequente, exceto na doença do soro com manifestações urticariformes, artralgia, febre e mialgia	Pouco frequentes	Raras	Linfadenopatia, dor de garganta, dor pré-tibial, visceromegalias, febre vespertina

Tabela 5 (Continuação)

	UCE	SAIS	Schnitzler	NUD/NUSI	UV	DU	Droga	DBAI	Wells	AOSD
Angioedema	40% a 60% dos doentes	Muito raro	Raro	Ausente	Pode estar presente	Ausente	Incomum, exceto na doença do soro	Ausente	Raro	Ausente em geral
Hiperpigmentação residual/descamação	Não	Pode ocorrer eventualmente	Possível	Ausente	Pode estar presente, juntamente com púrpura	Pode ocorrer descamação fina e leve	Rara	Pode ocorrer	Pode ocorrer	Pode ocorrer
Sintomas associados	Prurido intenso	Prurido ausente ou mínimo. Pode haver queimação	Prurido quase ausente, ou ausente	Prurido ausente ou mínimo	Queimação e dor prevalecem sobre o prurido	Prurido intenso	Prurido	Prurido intenso	Queimação e prurido	Prurido mínimo ou ausente
Distribuição das lesões	Bilateral e assimétrica, em qualquer área	Bilateral, geralmente simétrica, no tronco e extremidades	Assimétrica, especialmente tronco e membros	Assimétrica, tronco e membros em especial	Assimétrica e toda a pele.	Bilateral, algo simétrica, sobretudo no tronco e proximal dos membros	Bilateral e simétrica, eventualmente nas grandes dobras	Geralmente simétrica, variando com a doença autoimune bolhosa em questão	Tronco e membros	Face, tronco e membros
Tipos de lesões	Urticas e/ou angioedema	Urticas quase planas a lesões em placas infiltradas	Placas urticadas e lesões urticariformes quase planas	Eritema maculoso e/ou erupção palpável que se resolve sem sequelas, podendo ser urticariforme	Lesões urticariformes que persistem por mais de 24 horas no mesmo local. Púrpura e hiperemia podem ser observadas	Urticas eritematosas, pouco elevadas e algumas com sinais de leve liquenificação. Escoriações são comuns	Lesões urticariformes, às vezes associadas com erupções eczematosas	Lesões urticariformes, eventualmente vesículas e/ou erosões	Urticas de aspecto arciforme ou anular. Eventuais lesões edemato-vesiculosas, e placas infiltradas	Lesões urticariformes, levemente sobrelevadas e lesões lineares persistentes, lembrando dermatografismo

Tabela 5 (Continuação)

Duração das lesões	UCE	SALS	Schnitzler	NUD/NUSI	UV	DU	Droga	DBAI	Wells	AOSD
	Minutos ou até 24 horas	12 horas ou alguns dias	> 24 horas no mesmo local	< 24 horas	Dois dias a semanas no mesmo local	> 24 horas e por vezes vários dias no mesmo local	> 24 horas	Vários dias ou semanas nos mesmos locais	> 24 horas, e por vezes vários dias no mesmo local	> 24 horas
Histopatologia	Inespecífica. Edema com infiltrado perivascular de linfócitos e polimorfo-nucleares. Sem alterações epidérmicas	Pode haver infiltrado perivascular neutrofílico e epidermotropismo neutrofílico	Pode haver infiltrado perivascular neutrofílico e epidermotropismo neutrofílico (epiderme, folículos pilosos e glândulas écrinas)	Infiltrado neutrofílico no interstício, entre as fibras de colágenos, com aspecto por vezes de “fila indiana”; sem leucocitoclasia ou infiltrado transmurais de polimorfonucleares. Depósitos de fibrina no vaso sanguíneo, extravasamento de hemácias e focos de trombose	Infiltrado angiocêntrico com ou sem disseminação intersticial. Leucocitoclasia e infiltrado transmurais de polimorfonucleares. Depósitos de fibrina no vaso sanguíneo, extravasamento de hemácias e focos de trombose	Espongiose leve, infiltrado perivascular de linfócitos e eosinófilos, os quais podem estar na derme superficial e média, sendo frequente-mente confundida como reação a droga e/ou neutrófilos	Variável, com espongiose, paracerase, degeneração vacuolar da camada basal na epiderme, apoptose de queratinócitos, infiltrado inflamatório na perivascular de linfócitos, eosinófilos e neutrófilos	Nas lesões macroscópicamente sem vesículas ou bolhas no penfigoide bolhoso pode haver espongiose eosinofílica e eosinófilos na derme superficial; na dermite herpetiforme pode haver neutrófilos na derme papilar	Edema discreto na derme com eosinófilos abundantes e figuras “em chama” ou labareda”, as quais não são patog-nômicas da doença	Infiltrado perivascular linfomononuclear com neutrófilos, e eosinófilos em menor número. Pode haver epidermotropismo neutrofílico

UCE, urticária crônica espontânea; SALS, síndromes auto-inflamatórias (as monogênicas incluem as criopirinas relacionadas às mutações do NLRP3 como a CINCA/NOMID, Síndrome de Muckle-Wells, síndrome autoinflamatória a urticária ao frio familiar, mutações da NLRP-12, eventualmente síndrome da hiper-IgD e febre familiar do mediterrâneo); NUD, dermatose urticada neutrofílica; NUSI, urticária neutrofílica com sintomas sistêmicos; UV, urticária vasculite ou vasculite urticariforme; DU, dermatite urticada; Droga, reações medicamentosas urticadas; DBAI, doenças bolhosas autoimunes com apresentação atípica (especialmente penfigoide bolhoso e dermatite herpetiforme); AOSD, doença de Still do adulto; DBPOC, doença broncopulmonar obstrutiva crônica; FAN, fator antinúcleo; PCR, proteína C reativa, VHS, velocidade de hemossedimentação.

igual a zero. O alcance desses parâmetros menos subjetivos demonstra que a intervenção terapêutica restaurou a normalidade da vida do paciente, a fim de se interromper o curso natural da doença, tratando-a até que ela desapareça definitivamente.^{74,77}

Nessa jornada terapêutica há diferentes fatores que podem desencadear exacerbações da UCE ao longo do seu tratamento, mesmo com o alcance de períodos totalmente assintomáticos, tais como os relatados no *Chronic Urticaria Registry* (CURE):⁸⁹ estresse (13,9%), exposição a AINHS (6,7%), infecções (5,5%; especialmente infecções virais do trato respiratório superior, incluindo a COVID-19 e suas vacinas),⁹⁰⁻⁹² e raramente, alimentos como leite, peixe, frutos do mar, castanhas, amendoim, condimentos, frutas, chocolate e álcool.^{77,89}

O atual guia internacional sobre urticária propicia um algoritmo de tratamento sistêmico da UCE, o que inclui o uso de anti-histamínicos de segunda geração (anti-H1sg) de uso diário; omalizumabe (anticorpo IgG humanizado monoclonal anti-IgE) de uso mensal em bula e ciclosporina de uso diário, às vezes por períodos longos de anos.^{74,77}

Antigas medicações usadas para o tratamento da UCE antes do surgimento do omalizumabe, tais como colchicina, dapsona, metotrexato, montelucaste, hidroxicloroquina, anti-histamínicos anti-H2 e doxepina, apresentam pouca evidência científica, em virtude da falta de estudos randomizados, duplo-cego, placebo controlados com casuística relevante, de modo que não fazem parte das recomendações do guia internacional de urticária de 2022.⁷⁴ No entanto, naqueles pacientes que não responderam às medidas preconizadas no consenso, essas medicações podem ser excepcionalmente empregadas.⁹³

Ao menos 25% a 50% dos doentes com UCE, mesmo utilizando doses quadruplicadas dos anti-H1sg, continuam a ter sua doença sem controle completo, notoriamente os pacientes com doença grave, concomitância de UCE e UC induzida, em conjunto com níveis elevados de D-dímeros e PCR sérica.⁹³⁻⁹⁷ Apesar de os anti-H1sg constituírem a primeira linha de tratamento da UCE, revisão sistemática de 2016 encontrou que as doses padrão (de bula *on-label*) controlaram 38,3% dos pacientes, e 63,2% dos doentes necessitam dose elevadas até 4 × a dose padrão.⁹⁴ Há evidências de efetividade e especialmente segurança no uso de até quatro doses dos anti-H1sg para a bilastina, cetirizina, levocetirizina, ebastina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, mizolastina e rupatadina;⁹⁶ cerca de 32% dos doentes que não responderam ao uso de anti-H1sg também são respondedores parciais ou não respondedores ao omalizumabe, refletindo a heterogeneidade da patogênese da UCE entre diferentes pacientes.⁹³⁻⁹⁶

Os anti-H1sg atuam nos receptores de histamina como agonistas inversos, tornando-os em conformação inativa quando a eles ligados, revertendo a vasodilatação e o aumento da permeabilidade capilar induzidos pela histamina e reduzindo o edema que constitui a urtica/angioedema.⁹⁶ Além disso, o bloqueio da ação da histamina em receptores nos vasos sanguíneos e terminações sensoriais nervosas indiretamente diminui a inflamação alérgica, por diminuir o acúmulo de células inflamatórias que migram para a pele e suprimem a resposta imune a antígenos por meio da sua ação no NFκB, bem como nos canais de cálcio, de células endoteliais, células

dendríticas e linfócitos, também impedindo o recrutamento de eosinófilos, basófilos, neutrófilos e outras células imunes do sangue para a pele.⁹⁶

Há que se ressaltar que os anti-H1 de primeira geração (H1pg – clorfeniramina, difenidramina, hidroxizina, prometazina, clemastina, doxepina e ciproheptadina) foram proscritos do tratamento da UCE pela menor seletividade com receptores H1, tendo também afinidade pelos receptores muscarínicos, serotoninérgicos e alfa-adrenérgicos e canais de potássio cardíacos, os quais podem causar efeitos colaterais como obstipação intestinal, xerostomia, borramento visual, e podem ser potencialmente fatais. Os anti-H1pg são substâncias lipofílicas que cruzam a barreira hematoliquórica; agindo no SNC, eles causam alterações psicomotoras, sonolência, estado comatoso, diminuem a qualidade do sono (altera a fase de sono REM), incluindo paraefeitos no dia seguinte ao uso noturno, diminuindo o rendimento escolar e laboral, além do risco de sonolência ao conduzir veículos.⁹⁶

Pela menor passagem pela barreira hematoliquórica, os anti-H1sg são os indicados no tratamento da UCE; no entanto, pacientes idosos (≥ 65 anos) podem ser particularmente suscetíveis a alguns anti-H1sg, como cetirizina e loratadina, quando as doses recomendadas em bula são ultrapassadas.^{11,74,96}

O omalizumabe é indicado em adição aos anti-H1sg quando não há controle da UCE, como segunda linha de tratamento, inicialmente nas doses recomendadas em bula de 300 mg a cada quatro semanas, via subcutânea, durante ao menos seis meses.⁷⁴ Seu uso é seguro em gestantes, categoria B do FDA em pacientes respondedores. Uma metanálise incluiu estudos randomizados sobre tratamento da UCE/UCI entre pacientes com mais de 12 anos, publicados entre 1º de janeiro de 2000 a 31 de julho de 2021, recuperando-se 854 artigos; destes, 14 preencheram os critérios de inclusão, compreendendo 577 participantes em uso de placebo e anti-H1 e 1.209 participantes com medicação ativa e anti-H1.⁹⁷ Observou-se que a efetividade do omalizumabe foi dose-dependente, de modo que pacientes que são respondedores parciais (às doses de bula de 300 mg a cada quatro semanas) podem se beneficiar aumentando doses (450 mg ou 600 mg a cada quatro semanas) ou diminuindo o intervalo para cada duas ou três semanas entre as doses, o que pode se dever (i) à presença nesses pacientes de níveis séricos maiores de IgE total, uma vez que o efeito farmacológico mais relevante do omalizumabe é suprimir a expressão dos receptores de IgE, ação decorrente da neutralização da IgE em forma livre no sangue reduzindo-a ao nível quase zero; ou (ii) ao maior peso corpóreo desses pacientes.⁹⁷

Comparados aos imunossuppressores analisados nesta metanálise (incluindo ciclosporina, metotrexato, azatioprina e hidroxicloroquina), o omalizumabe foi geralmente associado a maiores reduções nos valores do DLQI e UAS7, enquanto também demonstrou menor incidência de eventos adversos.⁹⁷ Por sua vez, a ciclosporina foi efetiva em muitos pacientes, podendo ser utilizada na refratariedade ao omalizumabe ou em cenários clínicos nos quais as condições econômicas não permitam acesso ao omalizumabe. No entanto, a ciclosporina tem efeitos adversos maiores quando comparada ao omalizumabe.⁹⁷ doentes com UCE tratados com omalizumabe demonstrou taxas de resposta completa e parcial, respectivamente, de 72% e 18%,

com média de eventos adversos de 4%, como cefaleia, fadiga e reações no local de injeção.⁹⁸

Nos pacientes com resposta completa ao omalizumabe, os anti-H1sg e o omalizumabe podem ser reduzidos a cada três meses, descontinuados após seis a 12 meses a fim de determinar se ocorreu remissão da UCE.⁷⁷ Abordagens alternativas às respostas parciais com uso de omalizumabe consistem em usá-lo em combinação com medicamentos imunossuppressores/imunomoduladores, como ciclosporina, dapsona ou colchicina, embora a evidência desse uso seja muito limitada, ou uma substituição completa pela ciclosporina, a medicação de terceira linha de uso no guia internacional de urticária.^{11,74}

A ciclosporina é um agente imunossupressor de células T (inibindo a produção de IL-2, IL-3, IL-4 e TNF- α), que também inibe a liberação de mediadores dos mastócitos e basófilos, e tem sido usada há mais de três décadas no tratamento da UC.^{11,99} Kulthanan et al.⁹⁹ conduziram uma metanálise sobre a eficácia da ciclosporina no tratamento da UCE envolvendo 909 doentes que recebiam doses entre 1 e 5 mg/kg/dia, tendo obtido taxa de resposta como tratamento após quatro semanas, em baixas doses (2 a 5 mg/kg/dia) de 54% dos doentes, em oito semanas em 66% deles e em 12 semanas em 73% dos doentes. Houve um ou mais eventos adversos em 23% dos pacientes que receberam baixas doses (2 a 4 mg/kg/dia), e em 57% daqueles que receberam doses moderadas (4 a 5 mg/kg/dia). Os eventos adversos com o uso da ciclosporina foram dose-dependentes, mas os principais foram hipertensão arterial e elevação da creatinina sérica em 6,2% com uso de doses baixas e 10,3% com doses moderadas.⁹⁹ Outros eventos incluíram sintomas gastrointestinais (náuseas, vômito, dor abdominal), cefaleia, hirsutismo, infecções e parestesia, observados em 13,9% dos doentes com baixas doses e em 46,2% naqueles com doses moderadas; os estudos com essas doses foram conduzidos, respectivamente, em menos que 24 semanas e menos que 16 semanas de uso da ciclosporina.⁹⁹ Há que se ressaltar que o uso prolongado da ciclosporina, mesmo em doses muito baixas (< 2 mg/kg/dia), demonstrou ao longo de cinco a 10 anos se relacionar com taxa de filtração glomerular anormal, maior incidência de infecções e malignidades entre os pacientes.⁹⁹

Dentro da atual abordagem terapêutica proposta pelo guia internacional de urticária, publicado em 2022,⁷⁴ há, portanto, quatro medicamentos consensuais sobre suas eficácias:⁵³ (i) anti-histamínicos de segunda geração, com alvo em promover agonismo inverso dos receptores H1 e bloquear os efeitos indesejáveis da histamina; (ii) omalizumabe, que tem como alvo sequestrar a IgE e assim permitir a supressão dos seus receptores nos mastócitos e basófilos, dissociando a IgE ligada a essas células em seu receptor (Fc ϵ RI) e bloqueando a ativação dessas células; (iii) ciclosporina, que inibe de modo geral a ativação das células T e inibe a liberação da histamina dos mastócitos e basófilos; e (iv) glicocorticoides, que têm seu uso contínuo contraindicado, em virtude de seus efeitos adversos, porém são úteis em exacerbações da UCE quando utilizados por ciclos de sete dias ao mês, por não atuarem diretamente nos mastócitos, porém inibindo o recrutamento de eosinófilos da medula óssea para o sangue periférico e tecidos, além de bloquear o afluxo de todas células sanguíneas para o interstício da derme.⁵³

Os novos conhecimentos sobre a patogênese da UCE proporcionaram a descoberta de moléculas (biológicas ou pequenas moléculas), que podem atuar não só nos mastócitos e basófilos, mas no infiltrado celular inflamatório, predominantemente Th2, o qual depende de alarminas (TSLP, IL-33, IL-25) produzidas por células epiteliais e endoteliais, que por sua vez levam as células linfoides da imunidade inata tipo 2 (ILC2) a estimularem, com IL-13 e IL-5, a ativação dos LTh2, bem como sobre receptores de prostaglandina D2 (CRTH2) que ativam linfócitos, mastócitos e basófilos.⁵³ Receptores que estimulam a ativação, diferenciação e sobrevivência dos mastócitos, como o c-Kit (CD117), são alvo de anticorpos monoclonais como o barzolvolimabe, bloqueando a ação do seu ligante. O *stem cell factor* (SCF), assim como outros receptores silenciadores da resposta mastocitária e basofílica, como os siglec-8 (*Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-8*) e siglec-6, têm sido alvos de medicamentos com função de agonistas (anti-siglec), a fim de inibir a função dessas células.⁵³

Há uma janela de oportunidades para atuar nessa cascata de eventos imunes e inflamatórios, que também em menor monta envolve os LTh17 (por enquanto há relatos de caso com uso do secuquinumabe, um anti-IL-17, e tildrakizumabe, um anti-IL-23).^{100,101} Outras medicações biológicas em fase de estudos clínicos de fase II e III, anti-IgEs, anti-TSLP, anti-IL-5, terão em breve resultados divulgados, além do dupilumabe,¹⁰² o qual aguarda registro pelas agências reguladoras como a EMA (União Europeia) e FDA (EUA) para o tratamento da UCE, mas já está aprovado no Japão, Emirados Árabes Unidos e no Brasil para o tratamento da doença. Pequenas moléculas de uso oral, como os inibidores da tirosina quinase de Bruton (via intracelular de ativação de degranulação e síntese de citocinas, nos mastócitos e basófilos, bem como via de estímulo à síntese de anticorpos em células B) representadas pelo remibrutinibe, fenibrutinibe e risalbrutinibe, vêm sendo pesquisados em estudos de fase II e III com resultados promissores.⁵³

Inibidores dos receptores ou bloqueadores de interleucinas/citocinas

1) Dupilumabe

Avanços recentes na compreensão da inflamação TH2 na UCE têm aberto novos horizontes terapêuticos. O dupilumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG4 que se liga à IL-4Ra. Esse anticorpo inibe a sinalização de IL-4R induzida por IL-4 e IL-13, reduzindo a inflamação TH2 e potencialmente inibe a produção de IgE em células B tratadas com IL-4.^{103,104} Em um estudo que analisou biópsias de pacientes com UCE, foram encontradas células IL-4+ e IL-5+ na pele lesionada, com elevações significantes em comparação aos controles (pacientes sem UCE). Além disso, observou-se aumento acentuado no número de células IL-33+, IL-25+ e TSLP+ na derme da pele lesionada, em comparação tanto com a pele não lesionada quanto com o grupo controle.⁵⁷ O aumento da expressão de citocinas iniciadoras de respostas Th2 na pele lesionada de pacientes com UCE sugere que vias inatas podem desempenhar papel no mecanismo de formação das urticais.⁵⁷ Como as citocinas iniciadoras de respostas Th2 desempenham papel na ativação dos

mastócitos, na inflamação e no extravasamento vascular, esses achados também podem ter implicações terapêuticas ao uso do dupilumabe, como exemplo.⁵⁷

LIBERTY-CSU CUPID foi um ensaio de fase III, multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, com duração de 24 semanas.¹⁰⁵ Esse ensaio incluiu dois estudos independentes, *CUPID A* e *CUPID B*, com populações diferentes e resposta inadequada a diferentes terapias prévias com mesmo tempo de duração. O estudo *CUPID A* incluiu pacientes que nunca usaram omalizumabe, e o *CUPID B*, pacientes intolerantes ao omalizumabe ou com resposta incompleta.¹⁰⁵ No *CUPID A*, a associação de dupilumabe aos anti-histamínicos de segunda geração proporcionou melhoras significantes e clinicamente relevantes na semana 24, incluindo prurido, urticária e atividade de urticária, em comparação com anti-histamínicos isoladamente.¹⁰⁵ No *CUPID B*, os pacientes foram definidos como respondedores incompletos após três meses de tratamento com omalizumabe, e nesse grupo houve melhora nas avaliações de prurido e urticárias com significância estatística após o uso de dupilumabe.^{105,106} Em dezembro de 2024, o dupilumabe foi aprovado pela ANVISA no Brasil para o tratamento da UCE não responsiva ao uso de anti-histamínicos, em adolescentes > 12 anos e adultos.

2) Anti-IL-5

Na UCE, a IL-5 é responsável pela atração dos eosinófilos para a pele, além de promover a sobrevivência e proliferação destes.¹⁰⁷ Um estudo demonstrou que pacientes com UCE apresentam níveis séricos maiores de receptores de IL-5 do que controles.¹⁰⁸ Outra pesquisa detectou eosinófilos em maiores concentrações tanto na pele lesional quanto na pele não lesional de indivíduos com UCE, quando comparados a controles.¹⁰⁹

Existem alguns relatos de caso em que o mepolizumabe, anticorpo monoclonal anti-IL5, foi usado com sucesso para o tratamento da UCE.¹¹⁰ Um estudo aberto, exploratório, de fase I, está sendo conduzido para a avaliação do mepolizumabe no tratamento da UCE.¹¹¹

Benralizumabe, um inibidor do receptor da IL-5 (anti-IL-5Rα), passou pelo estudo de fase I com resultados promissores na UCE.¹¹² No entanto, tais resultados não foram corroborados no ensaio clínico randomizado controlado por placebo. Portanto, seu programa de desenvolvimento para a indicação de UCE foi descontinuado.¹¹³

3) Anti-IL-17 – secukinumabe e Anti-IL-23 – tildrakizumabe

Em estudo com pacientes com UC foi avaliado o nível de citocinas inflamatórias circulantes, como IL-6, TNF-α e IL-12.¹¹⁴ Elas foram encontradas em níveis elevados em pacientes com UC, em associação com aumento da secreção de IL-2 e IL-17 após a estimulação das células T.^{60,114} Em outro estudo, os níveis séricos de IL-17, TNF-α, IL-23 foram avaliados em pacientes com UCE, em relação aos valores da escala de atividade de urticária, teste do autossoro positivo nos pacientes e resultado do teste de prick.¹¹⁵ A concentração dessas citocinas foi significativamente maior nos pacientes com UCE em comparação com controles em todos esses estudos.^{60,114,115}

Em um estudo recente, pacientes com UCE grave e resistente ao tratamento convencional foram tratados com anti-IL-17A (secukinumabe – 150mg semanalmente por quatro semanas e depois a cada duas semanas), em uso *off-label*.¹¹⁶ A melhora de atividade da doença (UAS7) foi de 55% em 30 dias e 82% em três meses. A interrupção do tratamento após seis a oito resultou na recidiva da UCE, indicando que o anti-IL-17 seria necessário por mais tempo.¹¹⁶

Uma série de casos relatou o uso de tildrakizumabe, agente anti-IL-23, em três pacientes com alta atividade da doença refratários ao tratamento com anti-histamínicos H1 de segunda geração em dose quadruplicada e omalizumabe.¹¹⁷ Esses pacientes receberam três doses de tildrakizumabe 100 mg (nas semanas 0, 4 e 12, a dose e o intervalo usados conforme licenciado para psoríase) como tratamento *off-label*, mantendo anti-histamínicos em doses quadruplicadas. O tratamento foi bem tolerado e levou a melhoras significantes na atividade e no controle da doença em todos os pacientes após 12 semanas, com reduções nas pontuações UAS7 e UCT e melhora na qualidade de vida.¹¹⁷ Um paciente teve remissão, outro manteve controle adequado com anti-histamínicos, e um teve recidiva após a interrupção do medicamento.¹¹⁷

4) Anti-linfopoiatina do estroma tímico (TSLP): tezepelumabe

A linfopoiatina do estroma tímico (TSLP) é uma citocina (alarmina) derivada de células epiteliais produzida em resposta a estímulos ambientais e pró-inflamatórios, associada à regulação da imunidade do tipo 2, atuando em células dendríticas, células T e B e células linfoides da imunidade inata tipo 2 (ILC2).¹⁰ A expressão de TSLP é mais alta nas vias aéreas de pacientes com asma, e seus níveis correlacionam-se com a expressão de citocinas e quimiocinas tipo Th2 e a gravidade da doença.^{10,118}

O tezepelumabe (AMG 157/MEDI9929) é um anticorpo monoclonal IgG1 humano em investigação que se liga ao TSLP, impedindo sua interação com o complexo receptor de TSLP.¹¹⁸ Em um estudo de fase IIb, registrado no *Clinical Trials* (estudo *INCEPTION*), com período de observação de 32 semanas, comparando o efeito do tezepelumabe (210 mg a cada quatro semanas ou 420 mg a cada duas semanas) *versus* omalizumabe (300 mg a cada quatro semanas) ou placebo em doentes refratários ao tratamento otimizado de doses quadruplicadas de anti-H1, observou-se efeito de tratamento sustentado nos braços de tezepelumabe, não alcançado com omalizumabe ou placebo.¹¹⁹ Melhora nos valores do UAS7 com o fármaco ocorreram com reduções contínuas da IL-5 e IL-13, independentes de mudanças nos níveis da IgE.¹¹⁹ Em pacientes que nunca usaram anti-IgE, o tratamento com tezepelumabe levou a reduções na atividade da UCE e nos biomarcadores após a descontinuação do tratamento, sugerindo efeito sustentado do bloqueio da TSLP após cessar seu uso.^{10,119}

Inibidores da tirosina quinase de Bruton (inibidores da BTK)

1) Remibrutinibe

O remibrutinibe (LOU064), um inibidor oral e covalente (ligação estável) da BTK, apresenta alta seletividade e potência para essa molécula de via de sinalização intracelular de mastócitos, basófilos e células B. A alta seletividade e tolerabilidade do remibrutinibe provavelmente se deve à sua capacidade de ligação a uma conformação inativa da BTK.¹²⁰

No estudo de fase I, o remibrutinibe foi eficaz na inibição da ativação também dos basófilos.¹²¹ Em um ensaio clínico de fase IIb, demonstrou-se eficácia e segurança do remibrutinibe, de uso oral em diversas doses em pacientes com UCE inadequadamente controlados com anti-histamínicos de segunda geração.¹²² Todas as doses de remibrutinibe (10 mg/dia, 35 mg/dia, 100 mg/dia, 10 mg duas vezes ao dia, 25 mg duas vezes ao dia e 100 mg duas vezes ao dia) melhoraram significativamente os sinais e sintomas da UCE em comparação ao placebo, com melhora clínica rápida já observada na primeira semana (melhora do prurido e urticárias) e mantida até a semana 12.¹²² A maior eficácia geral foi observada com remibrutinibe 25 mg duas vezes ao dia em comparação ao placebo.¹²²

O tratamento prévio com terapia anti-IgE não afetou a mudança na pontuação do UAS7 desde o início até a semana 12, pois não foi observada diferença relevante entre pacientes previamente tratados ou não com anti-IgE em qualquer um dos braços de remibrutinibe (qualquer dose) ou placebo.¹²² O remibrutinibe demonstrou perfil de segurança favorável em todas as doses testadas.¹²² A maioria dos eventos adversos (AE) foi leve ou moderada, e a proporção de pacientes com pelo menos um AE foi semelhante entre as doses de remibrutinibe, indicando nenhum padrão dose-dependente.¹²² De maneira similar, o estudo de extensão do uso do remibrutinibe observando-se os doentes que no estudo prévio de 16 semanas apresentaram $UAS7 \geq 16$, permaneceram neste estudo com remibrutinibe na dose de 100 mg duas vezes ao dia por 52 semanas, a fim de avaliar AE, os quais foram representados por três mais comuns, como infecções na pele (30,9%) e no tecido subcutâneo (26,8%) e distúrbios gastrointestinais (16,5%). O $UAS7 = 0$ alcançado por 28,2% na semana 4 e 55,8% na semana 52 e $UAS7 \leq 6$ por 52,5% na semana 4 e 68,0% na semana 52 demonstra a eficácia e segurança dessa medicação.¹²³

2) Fenebrutinibe

O fenebrutinibe é um inibidor oral altamente seletivo e reversível da BTK, que bloqueia a liberação de histamina mediada por IgE dos mastócitos *in vitro*. Em um estudo de fase I, o fenebrutinibe inibiu a ativação de basófilos mediada por IgE em voluntários saudáveis. Assim, a inibição da BTK por fenebrutinibe também pode interromper a produção de autoanticorpos que ativam o $Fc\epsilon RI$ na UCE. Um estudo de fase IIb, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado envolvendo 134 participantes em 57 dias de tratamento, distribuídos em uma coorte piloto (coorte 1, dose de 200 mg, duas vezes ao dia) e uma coorte de dose variável (coorte 2, subdividida em doses de 50 mg ao dia, 150 mg ao dia e 200 mg duas vezes ao dia), observou-se a eficácia e segurança do fenebrutinibe, em comparação ao placebo, em pacientes adultos com UCE há mais de seis meses, sintomáticos apesar do tratamento com anti-histamínicos H1 em dose otimizada (até quatro vezes a dose aprovada em bula).¹²⁴ O início rápido da eficácia sugere que

o principal mecanismo de ação do fármaco na UCE seja a inibição do sinal $Fc\epsilon RI$ via inibição da BTK em mastócitos e basófilos.¹²⁵ O fenebrutinibe controlou a UCE em pacientes com autoimunidade tipo IIb em todas as doses testadas.^{124,125}

No entanto, em doses mais baixas, os pacientes com autoimunidade tipo IIb apresentaram maior benefício do que os pacientes sem marcadores associados ao tipo IIb.¹²⁵ Talvez pacientes com autoimunidade tipo IIb sejam mais sensíveis à inibição da BTK, enquanto pacientes com autoalergia tipo I possam obter benefício clínico adicional com níveis mais altos de inibição da via para alcançar a eficácia máxima.¹²⁵ O objetivo primário de alcançar o $UAS7 \leq 7$ foi atingido pelas doses de 200 mg duas vezes ao dia e 150 mg ao dia, porém não pela dose de 50 mg ao dia do fenebrutinibe. Elevação assintomática e reversível das transaminases em grau 2 e 3 ocorreu com as doses de 150 mg ao dia e 200 mg duas vezes ao dia (dois participantes em cada grupo).¹²⁵

3) Inibidor do receptor MGPRX2

Além do receptor de alta afinidade para IgE ($Fc\epsilon RI$), os mastócitos expressam numerosos receptores acoplados à proteína G (GPCRs), que podem ser ativados por neuropeptídeos, proteína básica maior (MBP), peroxidase eosinofílica (EPO), entre outros, culminando na degranulação mastocitária.¹²⁶ O receptor X2 acoplado à proteína G relacionado ao Mas (MRGPRX2) é um GPCR expresso com certa seletividade pelos mastócitos e que pode estar presente tanto na membrana plasmática quanto no meio intracelular.¹²⁶ O MRGPRX2 tem sua expressão aumentada na pele de indivíduos com UCE quando comparado com controles sadios.¹²⁷ Fujisawa et al.¹²⁷ ainda observaram infiltração de eosinófilos na pele lesional em sete de cada nove indivíduos com UCE. Os autores também demonstraram que proteínas provenientes dos eosinófilos (MBP e EP) são capazes de induzir a liberação de histamina; o efeito é inibido em células em que o MRGPRX2 é silenciado.¹²⁷ Um inibidor oral do MRGPRX2 (EP262) está atualmente em fase de recrutamento de estudo fase II em pesquisa clínica para UCE, denominado CALM-CSU.¹²⁸

Inibidores do receptor da tirosina quinase (KIT) (inibidores do c-KIT ligante)

Os KITs (CD117) são receptores transmembrana para o SCF e estão presentes em linhagens de células progenitoras.¹²⁹ No caso dos mastócitos, mesmo as células maduras continuam a expressar KIT em altos níveis.¹²⁹ Ao ser ativado pelo SCF, o KIT promove a sobrevivência celular, migração e a secreção de diversos mediadores inflamatórios.¹²⁹ Nos mastócitos, a ativação do KIT pelo SCF induz a degranulação.¹²⁹

O barzolvolimabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao domínio extracelular KIT nos mastócitos, impedindo a ligação do SCF e a consequente ativação dos mastócitos.¹³⁰ Em um ensaio clínico randomizado de fase II para o tratamento da UCE, o barzolvolimabe demonstrou melhora significativa do escore UAS7 em comparação com o grupo placebo em 12 semanas de avaliação.¹³¹ Não foram observados AE de maior gravidade nesse mesmo estudo.¹³¹ Na UCInd, especificamente, houve resolução completa do quadro de dermatografismo sintomático urticária ao frio em

95% dos pacientes após única infusão de barzolvolimabe, em 12 semanas de seguimento.¹³² Além disso, houve redução importante do número de mastócitos na pele dos pacientes, além de redução dos níveis de triptase e aumento do SCF solúvel após o tratamento.¹³² Atualmente, o barzolvolimabe está sendo investigado em ensaios clínicos de fase III para UCE, considerado tratamento promissor para a UCE (estudo *EMBARQ-CSU2*).¹³³

O briquilimabe é outro anticorpo monoclonal anti-KIT que está sendo avaliado para o tratamento da UCE, porém ainda em recrutamento de participantes.¹³⁴

Medicações anti-siglecs

Os *siglecs*, abreviatura de *sialic-acid-binding immunoglobulin-like lectins*, são uma família de receptores expressos em mastócitos, eosinófilos e basófilos.¹³⁵ Apresentam função inibidora, atuando como *checkpoints* do sistema imunológico.¹³⁵ Os siglecs-6 e -8 vêm sendo explorados como alvos terapêuticos nas doenças alérgicas.¹³⁵ O siglec-8 induz à apoptose dos eosinófilos e inibe a ativação dos mastócitos; o siglec-6 parece promover sinais inibitórios ainda mais potentes nos mastócitos.^{135,136}

O lirentelimabe (AK002), um anticorpo monoclonal anti-siglec-8, foi avaliado no tratamento da UCE. Apesar de ter apresentado resultados promissores em estudo inicial do tipo prova de conceito, o ensaio clínico subsequente de fase II não atingiu o desfecho primário, tendo sido encerrado precocemente pelo fabricante.¹³⁷ Um anticorpo monoclonal humanizado tipo IgG1 anti-siglec-6 (AK006) está atualmente sendo investigado em ensaios clínicos para o tratamento da UCE.¹³⁸

Conclusões

A urticária, e em particular a UCE, é doença sobre a qual há franca expansão de conhecimentos nos aspectos fisiopatogênicos, os quais são a base para o desenvolvimento de novos fármacos para seu manejo.

Muitos aspectos genéticos que podem predispor os indivíduos à doença, os fatores exógenos que exercerão papel variável e individual, o reconhecimento dos específicos endótipos, autoalérgico e autoimune, a centralidade da degranulação dos mastócitos, a importante participação de diferentes células e mediadores, compondo diversos mecanismos na patogênese, e biomarcadores estão estabelecidos, mas ainda há lacunas para serem desvendadas.

Os estudos sobre novas substâncias para o tratamento da UCE refletem a multiplicidade das vias patogênicas. Assim que os ensaios clínicos demonstrarem eficácia e segurança, como já ocorreu com o omalizumabe e outros, os esquemas com imunobiológicos e/ou com pequenas moléculas provavelmente serão considerados alternativas aos tratamentos atuais, principalmente nos casos de resistência ao manejo convencional.

A luta pela maior qualidade de vida dos pacientes com UCE é constante, e a ciência está aliada, recordando que as promissoras terapêuticas devem ser acompanhadas pela preocupação da acessibilidade, da correta indicação e do monitoramento clínico.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Hélio Amante Miot: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Roberta Fachini Jardim Criado: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Paulo Ricardo Criado: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Helena Zenedin Marchioro: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Renan Rangel Bonamigo: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Beatrice Martinez Zugaib Abdalla: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Conflito de interesses

Paulo Criado: Advisory board – Pfizer, Galderma, Takeda, Hypera, Novartis, Sanofi; Pesquisa clínica – Pfizer, Novartis, Sanofi, Amgen e Lilly; Palestrante – Pfizer, Abbvie, Sanofi-Genzyme, Hypera, Takeda, Novartis.

Roberta Fachini Jardim Criado: Advisory board – Pfizer, Takeda, Hypera, Novartis, Sanofi; Pesquisa Clínica – Pfizer, Novartis, Sanofi e Lilly; Palestrante – Pfizer, Abbvie, Sanofi-Genzyme, Hypera, Takeda, Novartis.

Hélio Miot: Advisory Board – Johnson & Johnson, L'Oréal, Theraskin, Sanofi e Pfizer; Pesquisa Clínica – Abbvie, Galderma e Merz.

Beatrice Martinez Zugaib Abdalla: Ausência de conflito de interesses.

Helena Marchioro: Advisory Board – Novartis e UCB Pharm; Palestrante – Johnson & Johnson, Novartis e UCB Pharma.

Renan Bonamigo: Ausência de conflito de interesses.

Editor

Ana Maria Roselino.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Agradecimentos

Em memória ao legado do Prof. Marcus Mauer (1966–2024), referente ao estudo das urticárias e doenças mastocitárias.

Referências

1. Armstrong AW, Soong W, Bernstein JA. Chronic Spontaneous Urticaria: How to measure it and the need to define treatment success. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13:1629–46.

2. Elieh-Ali-Komi D, Metz M, Kolkhir P, Kocatürk E, Scheffel J, Frischbutter S, et al. Chronic urticaria and the pathogenic role of mast cells. *Allergol Int.* 2023;72:359–68.
3. Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy.* 2020;75:423–32.
4. Criado RFJ, Criado PR, Baldavira N, Cardial D, Gimenez-Arnau AM, Machado Filho CD. What lessons can we learn? Clinical and epidemiological retrospective analysis of 267 patients with urticaria in a Brazilian tertiary center. *An Bras Dermatol.* 2021;96:436–41.
5. Balp MM, Lopes da Silva N, Vietri J, Tian H, Ensina LF. The burden of chronic urticaria from Brazilian patients' perspective. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7:535–45.
6. Silveiras MR, Fortes MR, Miot HA. Quality of life in chronic urticaria: a survey at a public university outpatient clinic Botucatu (Brazil). *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2011;57:577–82.
7. Eun SJ, Lee JY, Kim DY, Yoon HS. Natural course of new-onset urticaria: Results of a 10-year follow-up, nationwide, population-based study. *Allergol Int.* 2019;68:52–8.
8. Balp MM, Halliday AC, Severin T, Leonard SA, Partha G, Kalra M, et al. Clinical remission of chronic spontaneous urticaria (CSU): A targeted literature review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12:15–27.
9. Sánchez J, Álvarez L, Cardona R. Prospective analysis of clinical evolution in chronic urticaria: Persistence, remission, recurrence, and pruritus alone. *World Allergy Organ J.* 2022;15:100705.
10. Maurer M, Kolkhir P, Pereira MP, Siebenhaar F, Witte-Händel E, Bergmann KC, et al. Disease modification in chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2024;79:2396–413.
11. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8:61.
12. van Neste D, Bouillenne C. HLA antigens and urticaria. *Arch Dermatol Res.* 1978;261:213–5.
13. Mekori YA, Giorno RC, Anderson P, Kohler PF. Lymphocyte subpopulations in the skin of patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1983;72:681–4.
14. Haas N, Iwen W, Grabbe J, Uchanska-Ziegler B, Czarnetzki BM. MHC class II antigen expression is increased in different forms of urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 1996;109:177–82.
15. Leung DY, Bhan AK, Schneeberger EE, Geha RS. Characterization of the mononuclear cell infiltrate in atopic dermatitis using monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 1983;71:47–56.
16. O'Donnell BF, O'Neill CM, Francis DM, Niimi N, Barr RM, Barlow RJ, et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* 1999;140:853–8.
17. Qi Y, Zhang L, Yang X, Tang B, Xiao T. Genome-wide DNA methylation profile in whole blood of patients with chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol.* 2021;12:681714.
18. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;16:1196–208.
19. Kulinski JM, Muñoz-Cano R, Olivera A. Sphingosine-1-phosphate and other lipid mediators generated by mast cells as critical players in allergy and mast cell function. *Eur J Pharmacol.* 2016;778:56–67.
20. Zhang L, Qiu L, Wu J, Qi Y, Gao X, He C, et al. GWAS of chronic spontaneous urticaria reveals genetic overlap with autoimmune diseases, not atopic diseases. *J Invest Dermatol.* 2023;143:67–77.
21. Criado RFJ, Criado PR, Pagliari C, Sotto MN, Machado Filho CD, Bianco B. M2 macrophage polarization in chronic spontaneous urticaria refractory to antihistamine treatment. *Allergol Int.* 2021;70:504–6.
22. Zhang DM, Bao YL, Yu CL, Wang YM, Song ZB. Cripto-1 modulates macrophage cytokine secretion and phagocytic activity via NF- κ B signaling. *Immunol Res.* 2016;64:104–14.
23. Ciprandi G, Corsico A, Pisati P. Serum-soluble HLA-G is associated with specific IgE in patients with allergic rhinitis and asthma. *Inflammation.* 2014;37:1630–4.
24. Palikhe NS, Kim SH, Ye YM, Hur GY, Cho BY, Park HS. Association of CRTH2 gene polymorphisms with the required dose of antihistamines in patients with chronic urticaria. *Pharmacogenomics.* 2009;10:375–83.
25. Li J, Guo A, Chen W, Bin L, He Y, Zhu W, et al. Association of ORAI1 gene polymorphisms with chronic spontaneous urticaria and the efficacy of the non-sedating H1 antihistamine desloratadine. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1386–8.
26. Hosseini Farahabadi S, Tavakkol-Afshari J, Ganjali R, Rafatpanah H, Ghaffari J, Farid-Hosseini R. Association between the polymorphism of TGF-beta1 gene promoter (-509C>T) and idiopathic chronic urticaria. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2006;5:109–13.
27. Bozek A, Krajewska J, Filipowska B, Polanska J, Rachowska R, Grzanka A, et al. HLA status in patients with chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;153:419–23.
28. Coban M, Erdem T, Ozdemir S, Pirim I, Atasoy M, Ikbali M. HLA class I and class II genotyping in patients with chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;147:135–9.
29. Chang D, Hammer C, Holweg CTJ, Selvaraj S, Rathore N, McCarthy MI, et al. A genome-wide association study of chronic spontaneous urticaria risk and heterogeneity. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151:1351–6.
30. Movahedi M, Tavakol M, Rahmani F, Amirzargar AA, Bidoki AZ, Heidari K, et al. Single nucleotide polymorphisms of IL-2, but not IL-12 and IFN- γ , are associated with increased susceptibility to chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45:333–8.
31. Fang X, Weng Y, Zheng X. Involvement of *CCL2* and *CH25H* Genes and TNF signaling pathways in mast cell activation and pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol.* 2023;14:1247432.
32. de Montjoye L, Herman A, Hendrickx E, Chéou P, Blanchetot C, Hofman E, et al. Increased expression of IL-24 in chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2019;74:1811–3.
33. Malmros H. Auto-serum test (AST). *Nordisk Med.* 1946;29:150–1.
34. Asero R, Pinter E, Tedeschi A. 35 years of autologous serum skin test in chronic spontaneous urticaria: what we know and what we do not know. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2023;55:4–8.
35. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria – a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol.* 1986;114:583–90.
36. Puxeddu I, Pistone F, Pisani F, Levi-Schaffer F. Mast cell signaling and its role in urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2024;133:374–9.
37. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol.* 1988;90:213–7.
38. Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 1991;21:695–704.
39. Niimi N, Francis DM, Keremani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza-Black A, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol.* 1996;106:1001–6.
40. Fiebigier E, Maurer D, Holub H, Reininger B, Hartmann G, Woitschschläger M, et al. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and

- pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? J Clin Invest. 1995;96:2606–12.
41. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase-a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? PLoS One. 2011;6:e14794.
42. Giménez-Arnau AM, Podder I. Current perspectives and future directions in the management of chronic spontaneous urticaria and their link to disease pathogenesis and biomarkers. Ital J Dermatol Venerol. 2023;158:302–15.
43. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Lorini M, Carbonelli V, Cugno M. Co-occurrence of IgE and IgG autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria. Clin Exp Immunol. 2020;200:242–9.
44. Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, Preusse P, Freier D, Church MK, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2018;142:876–82.
45. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Causal relationship between anti-TPO IgE and chronic urticaria by *in vitro* and *in vivo* tests. Allergy Asthma Immunol Res. 2019;11:29–42.
46. Yu L, Buttgereit T, Stahl Skov P, Schmetzer O, Scheffel J, Kocatürk E, et al. Immunological effects and potential mechanisms of action of autologous serum therapy in chronic spontaneous urticaria. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33:1747–54.
47. Kolkhir P, Muñoz M, Asero R, Ferrer M, Kocatürk E, Metz M, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2022;149:1819–31.
48. Kolkhir P, Church MK, Altrichter S, Skov PS, Hawro T, Frischbutter S, et al. Eosinopenia, in chronic spontaneous urticaria, is associated with high disease activity, autoimmunity, and poor response to treatment. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8:318–25.
49. Altrichter S, Zampeli V, Ellrich A, Zhang K, Church MK, Maurer M. IgM and IgA in addition to IgG autoantibodies against FcεRIα are frequent and associated with disease markers of chronic spontaneous urticaria. Allergy. 2020;75:3208–15.
50. Schoepke N, Asero R, Ellrich A, Ferrer M, Gimenez-Arnau AEH, Grattan C, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study. Allergy. 2019;74:2427–36.
51. Sella JA, Ferriani MPL, Melo JML, Trevisan Neto O, Zanetti MET, Cordeiro DL, et al. Type I and type IIb autoimmune chronic spontaneous urticaria: Using common clinical tools for endotyping patients with CSU. J Allergy Clin Immunol Glob. 2023;2:100159.
52. Xiang YK, Kolkhir P, Scheffel J, Sauer M, Vera C, Frischbutter S, et al. Most patients with autoimmune chronic spontaneous urticaria also have autoallergic urticaria, but not viceversa. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11:2417–25.
53. Maurer M, Khan DA, Elieh Ali Komi D, Kaplan AP. Biologics for the use in chronic spontaneous urticaria: When and which. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9:1067–78.
54. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. Immunol Rev. 2018;282:232–47.
55. Elias J, Boss E, Kaplan AP. Studies of the cellular infiltrate of chronic idiopathic urticaria: Prominence of T-lymphocytes, monocytes, and mast cells. J Allergy Clin Immunol. 1986;78:914–8.
56. Dobrican-Băruța CT, Deleanu DM, Muntean IA, Nedelea I, Bălan RG, Filip GA, et al. The alarmin Triad-IL-25, IL-33, and TSLP-serum levels and their clinical implications in chronic spontaneous urticaria. Int J Mol Sci. 2024;25:2026.
57. Kay AB, Clark P, Maurer M, Ying S. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria. Br J Dermatol. 2015;172:1294–302.
58. Mubarik R, Samara R, Gimenez-Arnau AM, Maurer M, Bejar J, Toubi E, et al. CD4⁺CCR5⁺ T-cells and CCL3⁺ mast cells are increased in the skin of patients with chronic spontaneous urticaria. Front Immunol. 2024;15:1327040.
59. Auyeung P, Mittag D, Hodgkin PD, Harrison LC, Autoreactive T. cells in chronic spontaneous urticaria target the IgE Fc receptor α subunit. J Allergy Clin Immunol. 2016;138:761–8.
60. Toubi E, Vadasz Z. The emerging role of IL-17 in the immune-pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. Immunotargets Ther. 2020;9:217–23.
61. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:1113–7.
62. Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K, Morioke S, Okabe T, Kameyoshi Y, et al. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. Allergy. 2010;65:649–56.
63. Criado PR, Antinori LC, Maruta CW, Reis VM. Evaluation of D-dimer serum levels among patients with chronic urticaria, psoriasis and urticarial vasculitis. An Bras Dermatol. 2013;88:355–60.
64. Criado RF, Bensi CG, Criado PR, Henriques MT, de Espindola BAR, Machado Filho CD. Evaluation of serum levels of C-reactive protein D-Dimer and autologous serum skin test in patients with chronic spontaneous urticaria in a Brazilian tertiary center: A cross-sectional study. An Bras Dermatol. 2021;96:148–54.
65. Yanase Y, Takahagi S, Ozawa K, Hide M. The role of coagulation and complement factors for mast cell activation in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. Cells. 2021;10:1759.
66. Tedeschi A, Kolkhir P, Asero R, Pogorelov D, Olisova O, Kochergin N, et al. Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects. Allergy. 2014;69:683–91.
67. Zhu L, Jian X, Zhou B, Liu R, Muñoz M, Sun W, et al. Gut microbiota facilitate chronic spontaneous urticaria. Nat Commun. 2024;15:112.
68. Cai R, Zhou C, Tang R, Meng Y, Zeng J, Li Y, et al. Current insights on gut microbiome and chronic urticaria: progress in the pathogenesis and opportunities for novel therapeutic approaches. Gut Microbes. 2024;16:2382774.
69. Labib A, Yap QV, Smith P, Yosipovitch G. Scratch pleasurability is high in chronic spontaneous urticaria. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10:3337–8.
70. Garcovich S, Maurelli M, Gisondi P, Peris K, Yosipovitch G, Girolomoni G. Pruritus as a distinctive feature of type 2 inflammation. Vaccines (Basel). 2021;9:303.
71. Zhang Y, Zhang H, Du S, Yan S, Zeng J. Advanced Biomarkers: Therapeutic and diagnostic targets in urticaria. Int Arch Allergy Immunol. 2021;182:917–31.
72. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? Curr Opin HIV AIDS. 2010;5:463–6.
73. Asero R, Cugno M. Biomarkers of chronic spontaneous urticaria and their clinical implications. Expert Rev Clin Immunol. 2021;17:247–54.
74. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2022;77:734–66.
75. Pedersen NH, Sørensen JA, Ghazanfar MN, Zhang DG, Vestergaard C, Thomsen SF. Biomarkers for monitoring treatment response of omalizumab in patients with chronic urticaria. Int J Mol Sci. 2023;24:11328.

76. Kolkhir P, Bonnekoh H, Metz M, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria: A review. *JAMA*. 2024;332:1464–77. Epub ahead of print.
77. Xiang YK, Türk M, Ojeda IC, Elieh-Ali-Komi D, Andac Salman Emek Kocartürk. Psychological stress and urticaria: Pathophysiologic and therapeutic updates. *Curr Treat Options Allergy*. 2024;11:194–210.
78. Wallace D, Cooper NR, Sel A, Russo R. The social readjustment rating scale: Updated and modernised. *PLoS One*. 2023;18:e0295943.
79. Papapostolou N, Xepapadaki P, Katoulis A, Makris M. Comorbidities of chronic urticaria: A glimpse into a complex relationship. *Front Allergy*. 2022;3:1008145.
80. Cornillier H, Giraudeau B, Munck S, Hacard F, Jonville-Bera AP, d'Acremont G, et al. Chronic spontaneous urticaria in children – a systematic review on interventions and comorbidities. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29:303–10.
81. Thomsen SF, Pritzler EC, Anderson CD, Vaugelade-Baust N, Dodge R, Dahlborn AK, et al. Chronic urticaria in the real-life clinical practice setting in Sweden Norway and Denmark: baseline results from the non-interventional multicentre AWARE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1048–55.
82. Lachover-Roth I, Rabie A, Cohen-Engler A, Rosman Y, Meir-Shafir K, Confino-Cohen R. Chronic urticaria in children – New insights from a large cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32:999–1005.
83. Friedman A, Kwatra SG, Yosipovitch G. A practical approach to diagnosing and managing chronic spontaneous urticaria. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024;14:1371–87.
84. Gooderham MJ, Kwatra SG, Geng B. From research to practice: The latest data on evolving treatments for chronic spontaneous urticaria. *J Drugs Dermatol*. 2024;23:795–806.
85. Krause K, Bonnekoh H, Jelden-Thurm J, Asero R, Gimenez-Arnau AM, et al. Differential diagnosis between urticarial vasculitis and chronic spontaneous urticaria: An international Delphi survey. *Clin Transl Allergy*. 2023;13:e12305.
86. Bernstein JA, Ziaie N, Criado R, Criado PR, Rea S, Davis M. Chronic urticaria and angioedema: masqueraders and misdiagnoses. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11:2251–63.
87. López Mateos A, Sánchez Pujol MJ, Silvestre Salvador JF. Skin biopsy in chronic urticaria: When and where and what to look for? *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021;112:406–13.
88. Suh KS, Kang DY, Lee KH, Han SH, Park JB, Kim ST, et al. Evolution of urticarial vasculitis: a clinical, dermoscopic and histopathological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:674–5.
89. Buttgereit T, Vera C, Aulenbacher F, Church MK, Hawro T, Asero R, et al. Patients with chronic spontaneous urticaria who have wheals, angioedema, or both, differ demographically, clinically, and in response to treatment—results from CURE. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11:3515–25.
90. Criado PR, Ianhez M, Silva de Castro CC, Talhari C, Ramos PM, Miot HA. COVID-19 and skin diseases: results from a survey of 843 patients with atopic dermatitis, psoriasis, vitiligo and chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:e1–3.
91. Kocatürk E, Salman A, Cherrez-Ojeda I, Criado PR, Peter J, Comert-Ozer E, et al. The global impact of the COVID-19 pandemic on the management and course of chronic urticaria. *Allergy*. 2021;76:816–30.
92. Kocatürk E, Salameh P, Sarac E, Vera Ayala CE, Thomsen SF, Zuberbier T, et al. Urticaria exacerbations and adverse reactions in patients with chronic urticaria receiving COVID-19 vaccination: Results of the UCARE COVAC-CU study. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152:1095–106.
93. Zuberbier T, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Grattan C, Kocatürk E, Kulthanan K, et al. Chronic urticaria: unmet needs, emerging drugs, and new perspectives on personalised treatment. *Lancet*. 2024;404:393–404.
94. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillén-Grima F, Ferrer M. Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175:1153–65.
95. Bernstein JA, Kavati A, Tharp MD, Ortiz B, MacDonald K, Denherynk K, et al. Effectiveness of omalizumab in adolescent and adult patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria: a systematic review of 'real-world' evidence. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18:425–48.
96. Xiang YK, Fok JS, Podder I, Yücel MB, Özkoca D, Thomsen SF, et al. An update on the use of antihistamines in managing chronic urticaria. *Expert Opin Pharmacother*. 2024;25: 551–69.
97. Lin WK, Lin SJ, Lee WR, Lin CC, Lin WC, Chang HC, et al. Effectiveness and safety of immunosuppressants and biological therapy for chronic spontaneous urticaria: A network meta-analysis. *Biomedicine*. 2022;10:2152.
98. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, Ortiz B, MacDonald K, Denherynk K, et al. Benefits and harms of omalizumab treatment in adolescent and adult patients with chronic idiopathic (spontaneous) urticaria: A meta-analysis of "real-world" evidence. *JAMA Dermatol*. 2019;155:29–38.
99. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:586–99.
100. Bonnekoh H, Kiefer L, Buttgereit T, Kolkhir P, Lütke-Eversloh M, Scheffel J, et al. Anti-IL-23 treatment with tildrakizumab can be effective in omalizumab-refractory chronic spontaneous urticaria: A case series. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11:2578–80.
101. Sabag DA, Matanes L, Bejar J, Sheffer H, Barzilai A, Church MK, et al. Interleukin-17 is a potential player and treatment target in severe chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2020;50:799–804.
102. Maurer M, Casale TB, Saini SS, Ben-Shoshan M, Laws E, Maloney J, et al. Dupilumab reduces urticaria activity, itch, and hives in patients with chronic spontaneous urticaria regardless of baseline serum immunoglobulin E levels. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024;14:2427–41.
103. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020;50:5–14.
104. Muñoz-Bellido FJ, Moreno E, Dávila I. Dupilumab: A review of present indications and off-label uses. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022;32:97–115.
105. Maurer M, Casale TB, Saini SS, Ben-Shoshan M, Giménez-Arnau AM, Bernstein JA, et al. Dupilumab in patients with chronic spontaneous urticaria (LIBERTY-CSU CUPID): Two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;154:184–94.
106. Olbrich H, Sadik CD, Ludwig RJ, Taçi D, Boch K. Dupilumab in inflammatory skin diseases: A systematic review. *Biomolecules*. 2023;13:634.
107. Eggel A, Pennington LF, Jardetzky TS. Therapeutic monoclonal antibodies in allergy: Targeting IgE, cytokine, and alarmin pathways. *Immunol Rev*. 2024, <http://dx.doi.org/10.1111/imr.13380>. Epub ahead of print.
108. Gomułka K, Tota M, Laska J, Gojny K, Sędek L. Serum concentration of IL-5 receptor (IL-5r) and associations with disease severity in patients with chronic spontaneous urticaria (CSU) and atopic dermatitis (AD). *Int J Mol Sci*. 2024;25:7598.
109. Kay AB, Ying S, Ardelean E, Mlyněk A, Kita H, Clark P, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial wheals with low-level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol*. 2014;171:505–11.

110. Antonicelli L, Tontini C, Garritani MS, Piga MA, Bilò MB. Efficacy of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma and concomitant severe chronic urticaria: an example of personalized medicine? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023;33:54–6.
111. Sluzevich J. Mepolizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria [Internet]. Jacksonville (FL): Mayo Clinic. 2019 [atualizado em 27 fev. 2025 acesso em 19 out 2024]. Disponível em: <[https://clinicaltrials.gov/study/NCT03494881?cond=chronic spontaneous urticaria&intr=Mepolizumab&rank=1#study-overview](https://clinicaltrials.gov/study/NCT03494881?cond=chronic+spontaneous+urticaria&intr=Mepolizumab&rank=1#study-overview)>.
112. Bernstein JA, Singh U, Rao MB, Berendts K, Zhang X, Mutasim D. Benralizumab for chronic spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2020;383:1389–91.
113. Altrichter S. A study to investigate the use of benralizumab in patients with chronic spontaneous urticaria who are symptomatic despite the use of antihistamines (ARROYO) (ARROYO) [Internet]. Gaithersburg (MD): AstraZeneca. 2020 [atualizado em 13 mar 2024 acesso em 19 out 2024]. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04612725?tab=r>>.
114. Dos Santos JC, Azor MH, Nojima VY, Lourenço FD, Prearo E, Maruta CW, et al. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and imbalanced regulatory T-cell cytokines production in chronic idiopathic urticaria. *Int Immunopharmacol*. 2008;8:1433–40.
115. Atwa MA, Emara AS, Youssef N, Bayoumy NM. Serum concentration of IL-17 IL-23 and TNF- α among patients with chronic spontaneous urticaria: association with disease activity and autologous serum skin test. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:469–74.
116. Sabag DA, Matanes L, Bejar J, Sheffer H, Barzilai A, Church MK, et al. Interleukin-17 is a potential player and treatment target in severe chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2020;50:799–804.
117. Bonnekoh H, Kiefer L, Buttgerit T, Kolkhir P, Lütke-Eversloh M, Scheffel J, et al. Anti-IL-23 treatment with tildrakizumab can be effective in omalizumab-refractory chronic spontaneous urticaria: A case series. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11:2578–80, e1.
118. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2021;384:1800–9.
119. INCEPTION., STUDY. Study to evaluate tezepelumab in adults with chronic spontaneous urticaria. [Internet]. Thousand Oaks (CA): Amgen. 2021 [atualizado em 9 abr 2025 acesso em 26 out 2024]. Disponível em: <[https://clinicaltrials.gov/study/NCT04833855?cond=Chronic %20Spontaneous%20Urticaria&intr=Tezepelumab&rank=1](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04833855?cond=Chronic%20Spontaneous%20Urticaria&intr=Tezepelumab&rank=1)>.
120. Mendes-Bastos P, Brasileiro A, Kolkhir P, Frischbutter S, Scheffel J, Moñino-Romero S, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition-An emerging therapeutic strategy in immune-mediated dermatological conditions. *Allergy*. 2022;77:2355–66.
121. Kaul M, End P, Cabanski M, Schuhler C, Jakab A, Kistowska M, et al. Remibrutinib (LOU064): A selective potent oral BTK inhibitor with promising clinical safety and pharmacodynamics in a randomized phase I trial. *Clin Transl Sci*. 2021;14:1756–68.
122. Maurer M, Berger W, Giménez-Arnau A, Hayama K, Jain V, Reich A, et al. Remibrutinib, a novel BTK inhibitor, demonstrates promising efficacy and safety in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150:1498–506.
123. Jain V, Giménez-Arnau A, Hayama K, Reich A, Carr W, Tillinghast J, et al. Remibrutinib demonstrates favorable safety profile and sustained efficacy in chronic spontaneous urticaria over 52 weeks. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;153:479–86.
124. La Roche H. A study of GDC-0853 in participants with refractory chronic spontaneous urticaria (CSU) [Internet]. South San Francisco (CA): Genentech. 2020 [acesso em 26 out. 2024]. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03137069?tab=results>>.
125. Metz M, Sussman G, Gagnon R, Staubach P, Tanus T, Yang WH, et al. Fenebrutinib in H₁ antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: a randomized phase 2 trial. *Nat Med*. 2021;27:1961–9.
126. Wollam J, Solomon M, Villescaz C, Lanier M, Evans S, Bacon C, et al. Inhibition of mast cell degranulation by novel small molecule MRGPRX2 antagonists. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;154:1033–43.
127. Fujisawa D, Kashiwakura J, Kita H, Kikukawa Y, Fujitani Y, Sasaki-Sakamoto T, et al. Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:622–33.
128. ESCIENT., PHARMACEUTICALS. Phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effects of EP262 in subjects with chronic spontaneous urticaria (CALM-CSU) [Internet]. San Diego (CA): Escient Pharmaceuticals, Inc. 2023 [atualizado em 28 mar 2025 acesso em 26 out 2024]. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06077773>>.
129. Wedi B. Inhibition of KIT for chronic urticaria: a status update on drugs in early clinical development. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023;32:1043–54.
130. Muñoz M, Kocatürk E, Maurer M, Kolkhir P. Emerging therapeutics in chronic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2024;44:517–28.
131. Maurer M, Kobielusz-Gembala I, Mitha E, Leflein J, Gotua M, Kwiek B, et al. Barzolvolimab significantly decreases chronic spontaneous urticaria disease activity and is well tolerated: Top line results from a phase 2 trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;153:AB366.
132. Terhorst-Molawi D, Hawro T, Grekowitz E, Kiefer L, Merchant K, Alvarado D, et al. Anti-KIT antibody, barzolvolimab, reduces skin mast cells and disease activity in chronic inducible urticaria. *Allergy*. 2023;78:1269–79.
133. CELLDLEX., THERAPEUTICS. A phase 3 study of barzolvolimab in participants with chronic spontaneous urticaria (SCSU) [Internet]. Phillipsburg (NJ): Celldex Therapeutics. 2024 [atualizado em 11 abr 2025 acesso em 16 out 2024]. Disponível em: <[https://clinicaltrials.gov/search?cond=Chronic %20Spontaneous%20Urticaria&intr=barzolvolimab](https://clinicaltrials.gov/search?cond=Chronic%20Spontaneous%20Urticaria&intr=barzolvolimab)>.
134. JASPER., THERAPEUTICS. Dose escalation trial of safety, pharmacokinetic/pharmacodynamic and preliminary clinical activity of briquilimab in adult patients with chronic spontaneous urticaria (CSU) (BEACON) [Internet]. Redwood City (CA): Jasper Therapeutics. 2023 [atualizado em 4 fev 2025 acesso em 26 out 2024]. Disponível em: <[https://clinicaltrials.gov/study/NCT06162728?cond=Chronic %20Spontaneous%20Urticaria&intr=Briquilimab&rank=1](https://clinicaltrials.gov/study/NCT06162728?cond=Chronic%20Spontaneous%20Urticaria&intr=Briquilimab&rank=1)>.
135. Metz M, Kolkhir P, Altrichter S, Siebenhaar F, Levi-Schaffer F, Youngblood BA, et al. Mast cell silencing: A novel therapeutic approach for urticaria and other mast cell-mediated diseases. *Allergy*. 2024;79:37–51.
136. Schanin J, Korver W, Brock EC, Leung J, Benet Z, Luu T, et al. Discovery of an agonistic Siglec-6 antibody that inhibits and reduces human mast cells. *Commun Biol*. 2022;5:1226.
137. Lee C. A study to assess subcutaneous liletelimab (AK002) in chronic spontaneous urticaria [Internet]. Redwood City (CA): Allakos; 2022 [atualizado em 27 set. 2024, acesso em 26 out. 2024]. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/search?intr=NCT05528861>>.
138. ALLAKOS. Study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and immunogenicity of AK006 in healthy subjects and subjects with chronic spontaneous urticaria. [Internet]. Redwood City (CA): Allakos. 2023 [atualizado em 29 jan 2025 acesso em 26 out 2024]. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/search?intr=NCT06072157>>.



REVISÃO

Fenol na Dermatologia: evidências atualizadas sobre eficácia e segurança^{☆,☆☆}



Carolina Reato Marçon ^{*}

Serviço de Dermatologia, Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 9 de dezembro de 2024; aceito em 12 de maio de 2025

PALAVRAS-CHAVE

Abrasão química;
Fenol;
Óleo de cróton;
Rejuvenescimento;
Transtornos
relacionados ao uso
de substâncias

Resumo O fenol, ou ácido carbólico, é um composto orgânico com propriedades cáusticas e antissépticas amplamente utilizado na Dermatologia. Desde sua introdução como antisséptico, no século XIX, seu uso se expandiu para diversas áreas da Medicina, incluindo o tratamento de condições dermatológicas, como vitiligo, verrugas vulgares, leucodermia gutata, hidradenite supurativa, angiossarcoma, cicatrizes de acne, alopecia areata, onicocriptose e ceratoses actínicas. Nos *peelings* profundos, o fenol se destaca por sua eficácia no rejuvenescimento cutâneo, promovendo neocolagênese intensa e sustentada, com resultados incomparáveis. Sua capacidade de alterar a estrutura dérmica o torna ferramenta terapêutica essencial em diversas abordagens dermatológicas. No entanto, seu uso exige extrema cautela, em virtude da rápida absorção cutânea e de seu peculiar perfil toxicocinético. A substância pode induzir complicações graves, como arritmias cardíacas, insuficiência renal, neurotoxicidade e falência de múltiplos órgãos, especialmente quando aplicada em grandes áreas ou com técnica e formulações inadequadas. Estudos históricos e contemporâneos relatam casos de intoxicação fatal por exposição cutânea ao fenol, evidenciando a necessidade de precauções rigorosas em seu uso. Para minimizar esses riscos, é imprescindível que os procedimentos sejam realizados por médicos altamente capacitados, com monitoramento constante e aplicação controlada, a fim de garantir a segurança e maximizar os benefícios terapêuticos dessa substância, cuja eficácia é amplamente reconhecida.

© 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.2025.501200>

[☆] Como citar este artigo: Marçon CR. Phenol in dermatology: updated evidence on efficacy and safety. An Bras Dermatol. 2025;100:501200.

^{☆☆} Trabalho realizado na Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Nota: No Brasil, o uso de fenol em procedimentos estéticos está temporariamente proibido pela Resolução RE n° 2.384, de 25 de junho de 2024, publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), após o relato de um óbito decorrente de peeling de fenol realizado por leigo. O caso foi objeto de análise forense detalhada, publicada recentemente: (Marçon CR et al. J Am Acad Dermatol. 2025; <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2025.05.1461>). A revogação da proibição está atualmente sob análise da agência reguladora.

^{*} Autor para correspondência.

E-mail: carolrmarcon@hotmail.com

Introdução

O fenol, ou ácido carbólico, é um composto orgânico derivado do benzeno, conhecido por suas propriedades cáusticas e antissépticas. Descoberto em 1834 por Friedrich Ferdinand Runge, por meio do seu isolamento a partir do alcatrão da hulha, seu uso clínico começou a ganhar destaque no século XIX, quando o cirurgião britânico Joseph Lister o introduziu como antisséptico em 1865. Baseando-se nas descobertas de Louis Pasteur sobre a teoria germinal das doenças, Lister aplicou o fenol na limpeza de feridas e instrumentos cirúrgicos, revolucionando a prática médica ao reduzir substancialmente as taxas de infecção pós-operatória.¹

Desde sua introdução na Medicina, o fenol tem se consolidado como agente terapêutico versátil, com aplicações amplas, especialmente na Dermatologia. Em *peelings* profundos, destaca-se por sua eficácia no rejuvenescimento cutâneo e no tratamento das cicatrizes de acne,^{2,3} oferecendo resultados clínicos significantes (figs. 1 e 2). Além disso, o fenol apresenta indicações terapêuticas em uma variedade de condições dermatológicas, incluindo vitiligo,⁴ leucodermia gutata,⁵ verrugas vulgares,⁶ melasma,⁷ queratose actínica,⁸ ceratoses actínicas e doença de Bowen.⁹ Com o avanço das práticas médicas, seu uso se expandiu para outras áreas, como no tratamento da onicocriptose, onde atua como agente esclerotizante, promovendo a destruição seletiva da matriz ungueal,¹⁰ no manejo de cistos pilonidais¹¹ e procedimentos cirúrgicos dermatológicos menores.¹² O fenol também demonstrou eficácia em condições inflamatórias e proliferativas, como hidradenite supurativa¹³ e queloides.¹⁴ A abrangência de suas aplicações, associada aos resultados terapêuticos consistentes, posiciona o fenol como recurso valioso na Dermatologia, atendendo a uma diversidade de demandas clínicas com alta eficácia.

Apesar dos resultados notáveis alcançados com o fenol, tanto em tratamentos estéticos quanto em outras áreas da Dermatologia, seu uso envolve riscos significantes. A toxicidade sistêmica do fenol pode levar a complicações graves, como arritmias cardíacas e insuficiência renal.¹⁵⁻¹⁷ Assim, é imperativo que procedimentos envolvendo essa substância sejam realizados exclusivamente por médicos capacitados e em ambientes controlados.

O objetivo desta revisão é explorar as principais indicações do fenol na Dermatologia, analisando de maneira crítica suas aplicações terapêuticas, eficácia e potenciais riscos. Além disso, busca enfatizar a relevância de abordagem criteriosa e segura no uso dessa substância, destacando a necessidade de capacitação técnica e monitoramento rigoroso para assegurar a eficácia clínica e a segurança dos pacientes.

Mecanismo de ação, toxicocinética e metabolismo

Mecanismo de ação

O fenol é um ácido orgânico inflamável e altamente corrosivo, que é prontamente absorvido e amplamente distribuído por todas as vias de exposição, incluindo a inalatória,

cutânea ou oral. A substância apresenta propriedades hidrofílicas e lipofílicas, o que facilita sua penetração através das membranas celulares. Os fenóis desnaturam e precipitam proteínas celulares, resultando em necrose por coagulação.¹⁷

Na pele, a substância tem ação cáustica imediata, promovendo desnaturação e coagulação das proteínas da queratina epidérmica e das camadas superficiais da derme, traduzidas clinicamente por branqueamento uniforme de rápida instalação (fig. 3). Seu efeito cáustico resulta em remodelamento dérmico profundo, estimulando a produção de colágeno e elastina. Esse mecanismo é amplamente explorado em procedimentos estéticos, como o rejuvenescimento facial, por sua capacidade de promover renovação estrutural da pele com resultados duradouros.¹⁸

Absorção e toxicocinética

A absorção do fenol para a corrente sanguínea após aplicação cutânea é intensa e rápida, com recuperação urinária de 70% em 30 minutos e 85%-95% em 24 horas.^{17,19} Mesmo pequenas quantidades podem atingir níveis séricos relevantes, tornando-se fundamental o controle rigoroso da dose e o uso de técnicas de aplicação segmentadas.¹⁶

Estudos indicam que a absorção cutânea é pouco influenciada pela concentração da solução aplicada, mas depende em grande parte da área de pele exposta.²⁰ Em 1971, Piotrowski estudou soluções contendo fenol em concentrações de 5, 10 e 25 mg/m³ e verificou que, independentemente da concentração, o composto é rapidamente absorvido tanto pela pele quanto pelos pulmões.²¹

Metabolismo e eliminação

O fenol, ao ser aplicado na pele, é rapidamente absorvido em virtude de sua natureza lipofílica e do baixo peso molecular, penetrando através do estrato córneo e alcançando a circulação sistêmica. Uma vez absorvido, passa por detoxificação hepática, onde cerca de 75% são metabolizados principalmente por glucuronidação, sulfonação e oxidação via CYP2E1. A eliminação ocorre predominantemente pelos rins, e a excreção se dá pela urina principalmente na forma de glicuronídeos e sulfatos. Aproximadamente 25% do fenol sofre metabolização adicional, sendo convertido em dióxido de carbono (CO₂) e água, enquanto uma pequena fração pode ser excretada inalterada na urina. Além disso, nos primeiros minutos após a absorção, parte do fenol pode ser eliminada pelos pulmões, o que pode estar associado ao odor característico exalado pelos pacientes. Uma fração menor do fenol é eliminada pelas fezes, resultado da excreção biliar de metabólitos, embora essa via tenha papel secundário na eliminação total do composto. A meia-vida do fenol varia conforme a dose e a via de exposição, mas sua eliminação renal eficiente geralmente impede o acúmulo em indivíduos saudáveis. Por isso, a hidratação adequada e o estímulo da diurese são estratégias interessantes para otimizar sua eliminação. Além disso, como a excreção respiratória, urinária e biliar ocorrem de maneira relativamente rápida, é essencial respeitar intervalos adequados entre aplicações sucessivas nas unidades

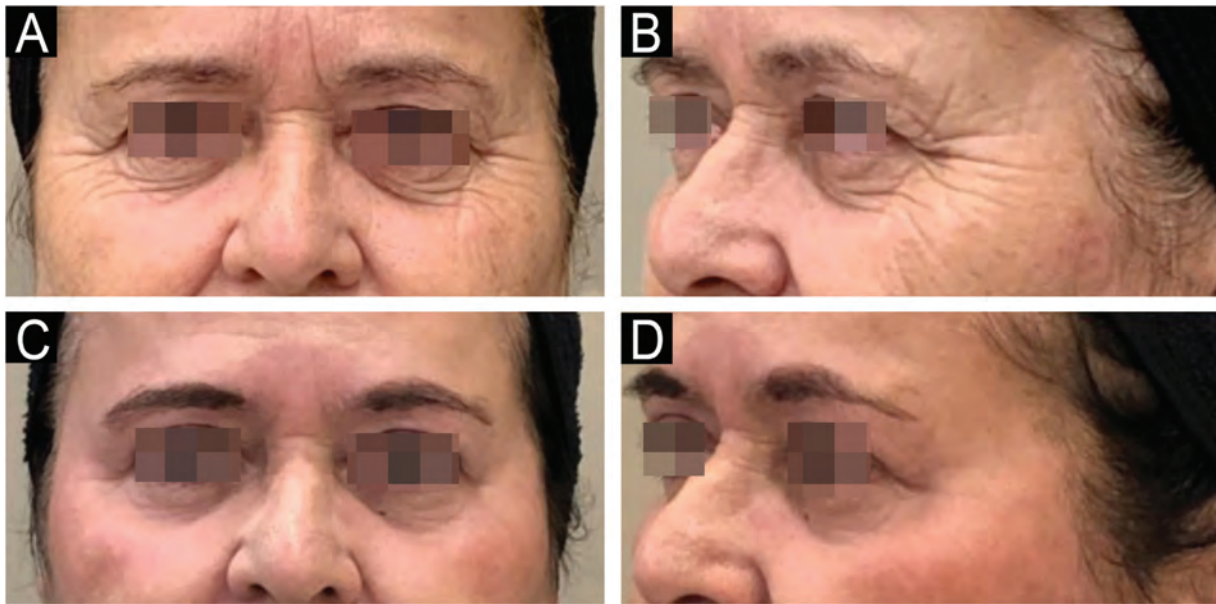


Figura 1 Paciente de 59 anos, antes (A e B) e após (C e D) seis meses de *peeling* de fenol-crôton 35%/1,2% para rejuvenescimento da região periocular.

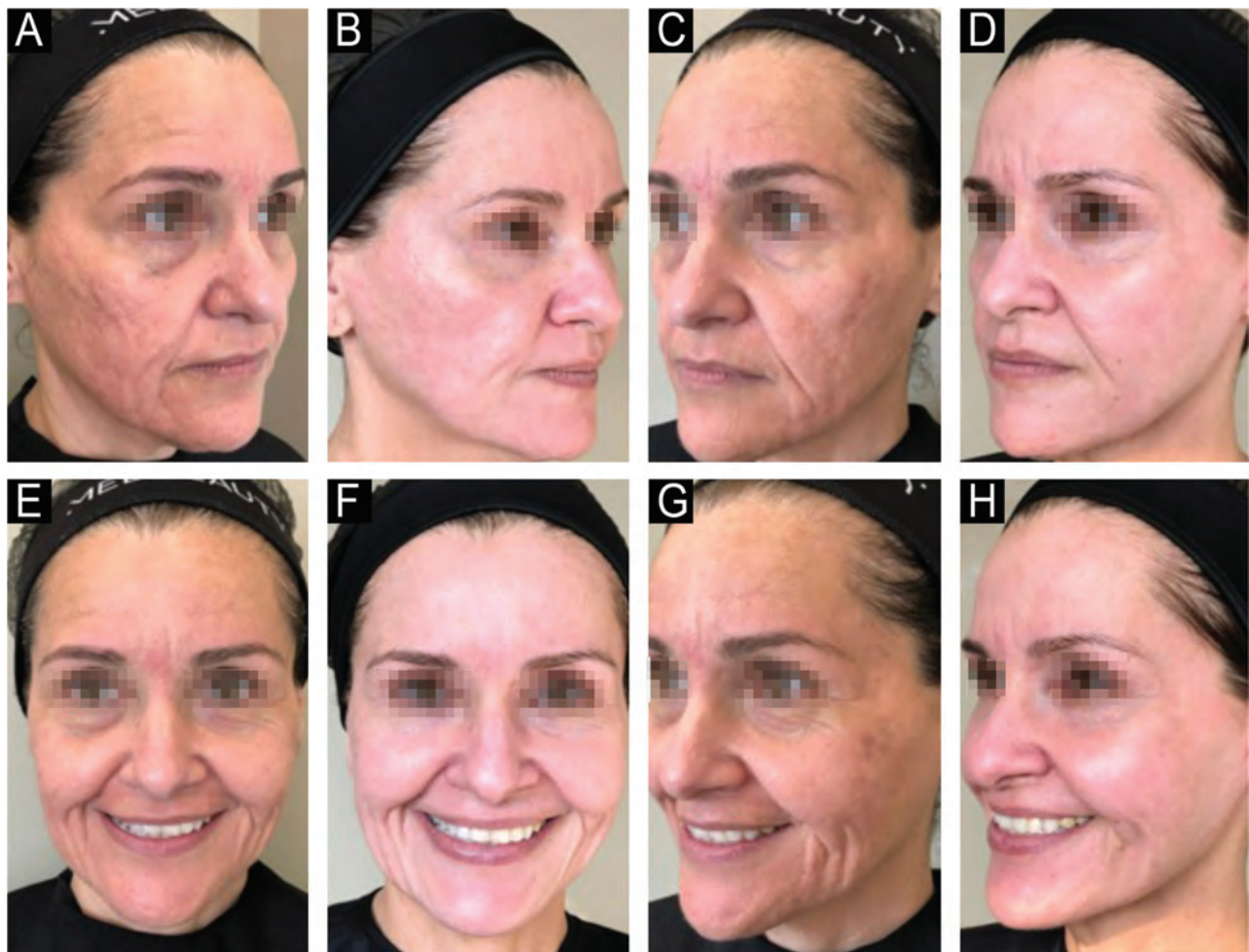


Figura 2 Paciente de 50 anos, antes e após um ano. A-B, Hemiface direita. C-D, Hemiface esquerda. E-F, Face frontal. G-H, Hemiface direita sorrindo. *Peeling* de fenol-crôton 35%/1,6% para tratamento de cicatrizes de acne e fotoenvelhecimento.



Figura 3 Frosting uniforme de rápida instalação após aplicação de fenol na pele, decorrente da desnaturação e coagulação das proteínas da queratina epidérmica e das camadas superficiais da derme.

cosméticas, garantindo que a eliminação completa ocorra antes de novas exposições.^{19,20}

Aplicações dermatológicas do fenol

Vitiligo

Estudos relatam o uso do fenol a 88% na despigmentação de pele residual em casos avançados de vitiligo.^{4,22} Quando aplicada topicamente em altas concentrações, a substância tem ação melanotóxica, provocando necrose química dos melanócitos. Essa ação tóxica sobre os melanócitos compromete a síntese de melanina nas áreas tratadas, levando à despigmentação permanente e à uniformização da cor. Esse efeito é particularmente útil em pacientes com vitiligo generalizado, nos quais a repigmentação é inviável ou insatisfatória.⁴

Um estudo publicado nos Anais Brasileiros de Dermatologia em 2005 relatou o caso de uma paciente de 62 anos com vitiligo generalizado e áreas normocrômicas residuais no pescoço, que foram tratadas com fenol a 88%. Após duas aplicações, com intervalo de 45 dias, houve eliminação completa das áreas pigmentadas, sem sinais de repigmentação após 18 meses.²²

Hipomelanose gutata

Um estudo de Ravikiran et al.⁵ avaliou o uso do fenol 88% no tratamento da hipomelanose gutata idiopática. O composto promoveu necrose química controlada nas áreas hipopigmentadas, desencadeando resposta regenerativa local que levou à repigmentação progressiva das lesões. Vinte pacientes com 139 máculas foram tratados com duas aplicações mensais de fenol a 88%. Após três meses, 64% das máculas apresentaram repigmentação, com 45% mostrando melhora superior a 75%.

Verrugas vulgares

Um estudo comparou a eficácia da crioterapia com nitrogênio líquido ao fenol a 80% no tratamento de verrugas nas mãos. Sessenta pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos e tratados semanalmente por até seis semanas. Ao final, 70% dos pacientes tratados com crioterapia e 82,6% dos tratados com fenol tiveram cura completa, sem diferença estatisticamente significativa entre os métodos.⁶

Outro estudo comparou a eficácia da curetagem e eletrocoagulação com a aplicação de fenol a 80% no tratamento de verrugas. Os tratamentos foram realizados simultaneamente em diferentes lesões do mesmo paci-

ente, em 17 pacientes. Após seis semanas, a taxa de cura foi significativamente maior no grupo da curetagem e eletrocoagulação (100%) em comparação ao fenol (65%). O estudo conclui que a curetagem e a eletrocoagulação foram mais eficazes, mas a aplicação de fenol pode ser alternativa menos invasiva para pacientes sensíveis à dor.²³

Hidradenite supurativa

Um estudo avaliou o uso do fenol cristalizado no tratamento da hidradenite supurativa (HS) sacral. Vinte e cinco pacientes foram tratados com fenol, com seguimento médio de 36,8 meses. As aberturas com secreção foram dilatadas com pinça após anestesia local; os pelos presentes foram removidos, e o fenol foi aplicado. A taxa de cura foi alcançada em 60% dos casos, com recidiva em 40%, a maioria resolvida com reaplicações. O tratamento mostrou redução significativa nos escores de gravidade Hurley e Avaliação Global do Médico para HS após a terapia, sem efeitos colaterais relatados. O fenol cristalizado demonstrou ser uma opção eficaz, minimamente invasiva e com baixo impacto na rotina dos pacientes.¹³

Um estudo piloto recentemente publicado (2024) avaliou a eficácia e segurança da fenolização no tratamento da HS. Após anestesia local e individualização das fístulas, fenol a 88% foi aplicado (três passagens com cotonete embebido), em 22 fístulas de 12 pacientes, resultando em melhora significativa em mais da metade dos casos após um mês, com cicatrização em até duas semanas. A técnica mostrou-se particularmente útil em áreas anatômicas de difícil manejo cirúrgico e em fístulas pequenas e não drenantes. A tolerância foi boa, com efeitos colaterais leves e transitórios.²⁴

Cisto pilonidal

O fenol tem sido utilizado no tratamento do cisto pilonidal por suas propriedades esclerotizantes e antimicrobianas. A aplicação visa destruir o epitélio do cisto, promovendo a obliteração do trajeto e reduzindo a recorrência da doença. Inúmeros estudos indicam que o uso do fenol, na forma cristalizada ou líquida a 80%, é uma alternativa eficaz para o tratamento do cisto pilonidal.²⁵

Dogru et al.²⁵ avaliaram o impacto do fenol cristalizado no tratamento ambulatorial da doença pilonidal em 41 pacientes. A substância foi aplicada 107 vezes, com a maioria dos pacientes (70%) necessitando de duas a três aplicações. O tempo médio de recuperação foi de 42,7 dias, com taxa de sucesso de 95% e apenas duas recidivas observadas após cinco e oito meses.

Uma revisão de literatura sobre o uso do fenol como método minimamente invasivo para o tratamento da doença pilonidal revelou tempo médio para retorno ao trabalho de 2,3 dias e para cicatrização de 20 dias. A taxa de sucesso geral foi de 87%, com seguimento médio de dois anos. As complicações mais comuns foram abscesso e celulite, com incidência média de 8,9%.²⁶

Uma metanálise publicada em 2024 comparou a fenolização com a excisão cirúrgica no tratamento do cisto pilonidal. A análise envolveu 14 estudos, incluindo cinco ensaios clínicos randomizados e nove não randomizados. O tratamento com fenol apresentou menos complicações,

menor tempo cirúrgico (média de 22,76 minutos), retorno mais rápido às atividades diárias (média de 10,11 dias) e tempo de cicatrização mais curto (média de 17,11 dias), em comparação ao tratamento cirúrgico.²⁷

Mucocele

Sacchidanand et al.¹² avaliaram o uso do fenol 88% no tratamento de cistos mucosos. Quatro pacientes foram tratados com injeção intralesional de fenol, sem necessidade de anestesia local. Após a aplicação, observou-se ulceração das lesões, seguida de cicatrização completa em até duas semanas. A ausência de sangramento intraoperatório ou pós-operatório, defeitos cirúrgicos mínimos e cicatrização discreta ofereceram vantagem ao fenol em detrimento da cirurgia.¹²

Lesões pré-malignas e neoplasias cutâneas

Um estudo prospectivo avaliou a eficácia e a relevância prognóstica dos *peelings* de fenol 100% em pacientes com ceratoses actínicas (CA) e doença de Bowen (DB) usando critérios clínicos, histológicos e imuno-histoquímicos. Foram incluídos 46 pacientes (32 com CA e 14 com DB), com idades entre 31 e 91 anos. As aplicações foram realizadas mensalmente por até oito sessões, e os pacientes foram monitorados por pelo menos um ano após o tratamento. Houve resposta completa em 84,8% dos casos. As taxas de sucesso correlacionaram-se a fatores como espessura tumoral e expressão de marcadores moleculares (PCNA e ciclina A).⁹

Um estudo recente (2024) comparou a eficácia do *peeling* de fenol-cróton (Hetter 35%/1,6%) *versus* imiquimode 5% no tratamento da CA. Foram randomizados 36 pacientes em dois grupos: um recebeu imiquimode 5% três vezes por semana por 30 dias e o outro realizou uma sessão de *peeling* de fenol-cróton. Aos 56 dias, 94% dos pacientes tratados com fenol-cróton apresentaram clareamento completo das lesões, comparado a nenhum no grupo do imiquimode ($p < 0,01$). Melhoras histológicas e clínicas foram mais significantes no grupo fenol-cróton. Apesar dos efeitos adversos iniciais mais intensos, o *peeling* mostrou-se superior em eficácia e recuperação.⁸

Um estudo de Kaminaka et al.²⁸ avaliou a aplicação de fenol a 100% no tratamento do angiossarcoma cutâneo (AS) em três casos. Após o tratamento, as biopsias revelaram forte degeneração das células tumorais e endoteliais na derme, com marcação positiva no método TUNEL (*Terminal Deoxynucleotidyl Transferase dUTP Nick end Labeling*), técnica que detecta fragmentação do DNA associada à apoptose. O *peeling* de fenol mostrou vantagens como simplicidade, rapidez, baixo custo, dor controlável e eficácia sustentada, sugerindo seu uso como terapia complementar para AS.

Alopecia areata

Estudos têm explorado o uso do fenol como opção terapêutica para a alopecia areata. O mecanismo de ação proposto inclui o estímulo dos folículos capilares por meio de fatores

de crescimento e citocinas liberados em resposta à necrose e à inflamação. Além disso, sugere-se que o fenol possa atuar diretamente nos centros germinativos dos folículos, favorecendo o crescimento capilar.^{29,30}

Um estudo avaliou a eficácia do fenol a 88% em 50 pacientes com alopecia areata estável, aplicando-o a cada três semanas. Cerca de 78% dos pacientes apresentaram resposta boa a excelente. Houve melhora significativa na textura e pigmentação dos cabelos em nove semanas, com aumento progressivo na densidade capilar.²⁹

Um relato de Kar e Singh³⁰ descreveu uma paciente de 13 anos com alopecia areata difusa envolvendo mais de 50% do couro cabeludo, tratada com cinco sessões quinzenais de fenol a 88% e quatro pulsos quinzenais de dexametasona intravenosa. O fenol induziu inflamação controlada e regeneração capilar, enquanto a dexametasona modulou a imunidade. Após quatro meses, houve crescimento significativo de cabelos terminais, sem recidiva em seis meses.³⁰

Quelóide

Mseddi et al.¹⁴ investigaram o uso do fenol 40% no tratamento de queloides em 25 pacientes. A idade média dos participantes foi de 37,7 anos, com predominância de fototipos IV (64%) e lesões localizadas no tronco (48%). Após média de 14,2 sessões, observou-se redução de 75,5% no tamanho das lesões, com 72% dos pacientes relatando satisfação com o tratamento e 81% aderindo ao protocolo. Não houve recidivas durante o acompanhamento médio de 12,8 meses. Os autores destacaram que a indução de necrose tecidual controlada promoveu a remodelação da cicatriz, melhorando a textura e a coloração da pele.¹⁴

Olheiras

Platsidaki et al.³¹ avaliaram a combinação de fenol 10% com ácido tricloroacético 20% no tratamento de olheiras em 31 mulheres. O *peeling* foi aplicado com um cotonete, em três camadas, nas pálpebras superior e inferior, até atingir o *endpoint* de *frosting* homogêneo. O tratamento mostrou melhora significativa, especialmente em pacientes mais jovens. Os autores sugeriram que a combinação das duas substâncias oferece mecanismos de ação complementares, proporcionando benefícios cosméticos eficazes sem os potenciais efeitos adversos associados ao uso de concentrações mais altas de cada composto isoladamente.³¹

Um estudo retrospectivo analisou a eficácia e segurança dos *peelings* químicos profundos no tratamento de olheiras constitucionais. Foram realizados 55 procedimentos em 52 pacientes, majoritariamente mulheres (92%), com idade média de 46 anos e fototipos Fitzpatrick III–IV (89%). Na maioria dos casos, utilizou-se uma fórmula de fenol (60%–65%) associada a óleo de cróton (OC) (0,6%–0,7%). Os resultados mostraram que 89% dos pacientes apresentaram melhora clínica superior a 50%, com duração média dos benefícios de 24 meses. Além disso, 69% mantiveram resultados satisfatórios até o último acompanhamento. Complicações foram raras, com apenas 4% dos casos apresentando eritema persistente, sem desenvolvimento de cicatrizes.³²

Melasma

Um estudo de coorte retrospectivo recente (2024)⁷ comparou o *peeling* de fenol com concentrações moderadas de OC (0,7%–0,9%) *versus* concentrações mais altas (1,1%–1,6%) no tratamento do melasma recalcitrante. Ambos os grupos apresentaram melhora significativa no mMASI após o tratamento e altas pontuações na Escala de Melhora Estética Global. Contudo, a redução foi mais acentuada no grupo com OC < 1% em comparação ao grupo com OC > 1%. A remissão foi mantida por mais de um ano em 85% dos casos, sem diferenças relevantes entre as concentrações. A melhora sustentada do melasma foi atribuída ao tratamento duradouro da elastose, considerada importante substrato etiopatogênico do melasma (fig. 4). No entanto, estudos adicionais com amostras maiores e seguimento prolongado são necessários para confirmar a estabilidade desses resultados em diferentes fototipos e condições clínicas.

Onicocriptose

Desenvolvida originalmente em 1945 por Boll,³³ a fenolização é uma das técnicas mais bem documentadas na literatura médica para o tratamento da onicocriptose. Centenas de estudos comprovam sua segurança e eficácia, incluindo amplas séries de casos. O fenol atua como agente esclerotizante, destruindo seletivamente a matriz ungueal. Entre seus benefícios destacam-se a baixa taxa de recidiva, suas propriedades antissépticas e analgésicas e o baixo risco de infecção associado ao procedimento.

Um estudo publicado em 2024 analisou a taxa de recidiva após matricectomia parcial com fenol a 88%, utilizando um tempo de contato de 45 segundos. Foram realizadas 1.460 cirurgias, com 802 pacientes acompanhados por um período de seis meses. A taxa de recidiva foi de 0,75% aos três meses e 1,87% aos seis meses.¹⁰

Um estudo retrospectivo de Andreassi et al.³⁴ analisou 948 cauterizações com fenol em 764 pacientes. Não houve morbidade significativa, e o procedimento foi bem tolerado por todos os pacientes. A taxa de recidiva geral foi de 4,3% após 18 meses. Todas as recidivas foram tratadas com sucesso por meio da repetição da aplicação da substância.

Outros estudos^{35,36} corroboram essas baixas taxas de recidiva, indicando consistência nos resultados. Além disso, revisões da Cochrane^{37,38} e uma metanálise recentemente publicada por Vinay et al. (2022)³⁹ confirmaram a eficácia e segurança da fenolização, com efeitos colaterais mínimos.

Cicatrizes de acne

A eficácia do fenol no tratamento das cicatrizes de acne, com benefícios particularmente notáveis em cicatrizes mais profundas e resistentes a outros procedimentos (fig. 5), foi evidenciada em diversos estudos. Mackee e Karp⁴⁰ foram pioneiros no uso do fenol para cicatrizes de acne, documentando sua eficácia em suavizar cicatrizes atróficas, um achado que sustentou o uso do fenol décadas depois. Leheta et al.⁴¹ realizaram um ensaio clínico randomizado comparando o *peeling* de fenol a 60% com cróton (Skintech Inc., Espanha) ao tratamento com indução percutânea de colágeno (IPC) combinada com ácido tricloroacético (ATA) 20%



Figura 4 Paciente de 63 anos, com melasma refratário, antes e após seis meses. A-B, Face frontal. C-D, Hemiface esquerda. *Peeling* de fenol-crôton 35%/1,2%.

em cicatrizes atróficas pós-acne. Vinte e quatro pacientes foram divididos em dois grupos, com o Grupo 1 recebendo uma sessão de *peeling* de fenol e o Grupo 2, quatro sessões de IPC com ATA. Ambos os tratamentos resultaram em melhora significativa nas cicatrizes, com o *peeling* de fenol apresentando resultados ligeiramente superiores. A média

de melhora no Grupo 1 foi de 75,12%, e no Grupo 2 de 69,43%.

Estudos recentes de Rullan e Rullan (2024)^{3,42} exploraram o uso do fenol em procedimentos de CROSS (técnica de aplicação de ácidos em cicatrizes individuais) e no *ring paint* para cicatrizes *boxcar* e polimórficas. Eles observaram

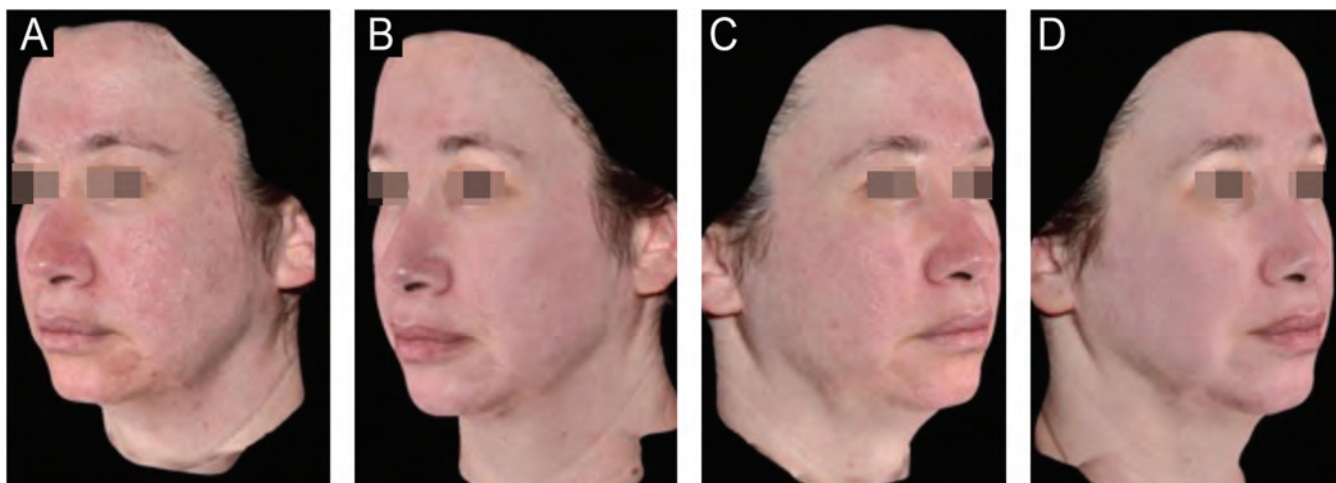


Figura 5 Paciente de 38 anos, com cicatrizes de acne não responsivas a tratamentos prévios (dermoabrasão/laser de CO₂), antes e após um ano. A-B, Hemiface esquerda. C-D, Hemiface direita. *Peeling* de fenol-cróton 35%/1,2%.

que a aplicação localizada de fenol a 89% foi eficaz, proporcionando resultados satisfatórios na melhora da textura e profundidade das cicatrizes.

Fotoenvelhecimento

Diversos estudos analisaram a eficácia do *peeling* de fenol no rejuvenescimento da pele foto envelhecida, especialmente em combinação com o OC^{2,43,44} (fig. 6). Butler et al.⁴⁵ e Giese et al.⁴⁶ mostraram que esses *peelings* melhoram significativamente a qualidade da pele ao estimular a remodelação do tecido elástico. Hetter⁴⁷ investigou as fórmulas de fenol e OC em várias concentrações, destacando a segurança e a eficácia do procedimento. Han et al.⁴⁸ confirmaram os efeitos rejuvenescedores em estudos com animais, enquanto Kligman et al.¹⁸ realizaram análise histopatológica em biopsias de pele de pacientes submetidos ao *peeling* até 20 anos antes, revelando a longa durabilidade dos efeitos do procedimento.

Um estudo recente de Cardoso et al. (2022)⁴⁴ avaliou 30 mulheres com fotoenvelhecimento Glogau III–IV, mostrando que 87% alcançaram rejuvenescimento significativo (Glogau I–II) três meses após o *peeling* com 35% de fenol e 1,2% de OC. Outro estudo *split-face*, conduzido por Neitzke et al.,⁴³ comparou as hemifaces de 48 pacientes. Após seis meses, 79% apresentaram rejuvenescimento de dois ou mais pontos em uma escala foto numérica de oito pontos, com melhora mediana de três pontos ($p < 0,0001$). Outro estudo *split-face*, que comparou o *peeling* clássico de Baker-Gordon (2,1% OC/50% fenol) e uma fórmula de Hetter modificada (0,7%OC/33% fenol) mostrou eficácia semelhante, mas com menos efeitos colaterais na fórmula de Hetter.⁴⁹

Outras indicações dermatológicas

Outras propostas terapêuticas incluem o tratamento da leucoplasia oral, na qual a aplicação tópica de fenol preveniu a progressão para malignidade,⁵⁰ o tratamento da hiperidrose, na qual o fenol é utilizado para simpatectomia por neurólise

química,⁵¹ ou como alternativa ao tratamento do granuloma piogênico.⁵²

A análise da literatura demonstrou que, fora do contexto estético dos *peelings* profundos, o uso do fenol em outras indicações dermatológicas não apresentou eventos adversos sistêmicos significantes. As complicações relatadas foram predominantemente locais, como eritema persistente, sensação de queimação, cicatrizes e discromias. O tratamento com fenol destacou-se como abordagem simples, acessível, segura e eficaz, com aplicações em diversas condições dermatológicas. Sua utilização em pequenas quantidades reduz o risco de absorção sistêmica excessiva e potenciais efeitos adversos graves, reforçando sua viabilidade em práticas clínicas bem conduzidas.

Peeling de fenol-cróton

Antes da adoção formal por médicos para fins cosméticos, o *peeling* de fenol-cróton foi empregado de maneira empírica por leigos no início do século XX. Nos EUA, esteticistas aplicavam soluções de fenol com o objetivo de remover rugas e manchas faciais, acreditando em seu potencial de “rejuvenescer” a pele. No entanto, esse uso não regulamentado e sem supervisão médica frequentemente resultava em complicações graves, infecções e cicatrizes permanentes.⁵³

Esse cenário permaneceu por várias décadas, e os resultados excelentes, mas irregulares, além dos riscos severos, chamaram a atenção dos médicos, que passaram a se interessar por estudar e controlar o uso da substância. O Dr. Thomas Baker foi um dos pioneiros a formalizar o emprego da substância no contexto estético. Junto com seu colaborador Howard Gordon, Baker dedicou-se a transformar o uso empírico do fenol em uma técnica segura e cientificamente fundamentada. A dupla desenvolveu protocolos rigorosos para controlar a profundidade do *peeling* e reduzir complicações, o que resultou no estabelecimento do *peeling* de fenol como procedimento médico. A primeira publicação científica detalhando o uso de uma combinação de fenol com

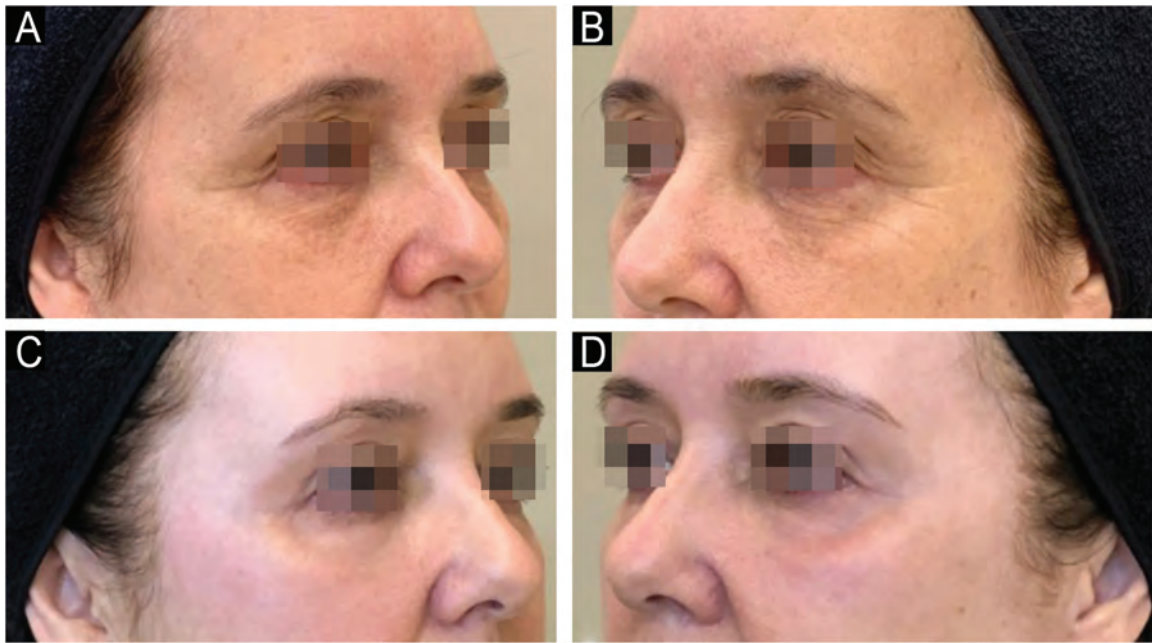


Figura 6 Rejuvenescimento da região periocular com *peeling* de fenol-cróton 35%/1,2% em paciente de 58 anos. Ante e após seis meses. A-C, Hemiface direita. B-D, Hemiface esquerda.

OC para fins cosméticos ocorreu em 1961, lançando as bases para o entendimento e aperfeiçoamento da técnica.⁵⁴

Baker publicou sua primeira fórmula com 47,5% de fenol combinado com 1,2% de OC, ajustando-a no ano seguinte para 2,1% de OC.^{54,55} Nos anos 2000, Hetter introduziu variações na fórmula original de Baker, provando que o agente principal no aprofundamento do *peeling* era o OC e propondo a fixação da concentração de fenol em 35% e a redução e titulação das concentrações de OC, com variação de 0,4% a 1,6%, a fim de controlar a intensidade do *peeling* e melhorar o perfil de segurança do procedimento.⁴⁷

O OC, extraído das sementes de *Croton tiglium*, é rico em ésteres de forbol, que apresenta intensa atividade pró-inflamatória, desencadeada pela ativação da proteína quinase C, que gera respostas regenerativas na pele, com estímulo à neocolagênese. A resposta inflamatória inicial é desencadeada pela atividade irritante do OC, mas é sustentada e intensificada pela ação farmacológica dos metabólitos secundários da planta (fig. 7). Esses compostos, como o forbol 12-miristato 13-acetato, induzem a formação de uma banda neutrofílica subcoagulativa, assumida como NETose (morte celular programada de neutrófilos com liberação de estruturas extracelulares de DNA – *neutrophil extracellular traps*). Os ésteres de forbol também estimulam a secreção de citocinas por células inflamatórias na derme, promovendo o aumento do fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e, consequentemente, a produção de colágeno.^{2,56} Em associação com o fenol, o OC potencializa a penetração do composto, além de atuar de maneira sinérgica na produção de colágeno e elastina, proporcionando resultados mais efetivos.⁵⁵ Estudos mostraram que a combinação de fenol com OC no tratamento de rugas periorais promoveu aumento na expressão das situínas SIRT-6 e SIRT-7, responsáveis por regular a síntese de colágeno e proteger a pele contra o fotodano.⁴⁴ Estudos em modelos

animais mostraram aumento significativo do colágeno tipo III em 21 dias após o procedimento.⁵⁶

Os *peelings* químicos profundos de fenol-cróton são amplamente reconhecidos como uma técnica de destaque no rejuvenescimento cutâneo, oferecendo resultados duradouros e incomparáveis em relação a outros métodos. Estudos robustos apoiam sua eficácia, estabelecendo-os como uma recomendação baseada em evidências para o tratamento do fotoenvelhecimento. No entanto, juntamente com as evidências de efetividade, surgiram preocupações sobre os potenciais riscos sistêmicos associados ao procedimento. Diferentemente de outras aplicações do fenol, que demonstraram segurança sob supervisão médica adequada, o *peeling* de fenol-cróton é amplamente documentado na literatura por sua toxicidade e riscos potenciais.⁵⁷⁻⁶⁰

Riscos sistêmicos e evidências sobre a toxicidade do fenol

Visão geral da toxicidade sistêmica

Registros na literatura acerca da toxicidade do fenol vêm sendo reportados desde o século XIX. Inúmeras publicações evidenciaram o potencial fatal das formulações com fenol, quer seja por exposições acidentais ou terapêuticas, seja por via cutânea, endovenosa, oral ou inalatória. Desde a década de 1940⁶¹ até os dias de hoje,⁶² encontramos publicações que abordam as duas características antagônicas da substância: os excelentes efeitos das aplicações cutâneas e os sérios riscos resultantes da absorção e toxicidade sistêmicas.

Relatos iniciais em modelos animais, como os de Deichmann et al.,⁶³ apontam para os efeitos tóxicos graves do fenol quando absorvido em grandes quantidades, incluindo desde alterações cardiológicas até falência de múltiplos



Figura 7 Evolução dia a dia (A-H), PO 1 a 8, da esquerda para direita na horizontal, do pós-*peeling* de fenol-crôton. Edema, inflamação neutrofílica intensa e eliminação das camadas mais externas da pele, com substituição por uma pele rejuvenescida e viçosa. Em associação com o fenol, o óleo de crôton potencializa a penetração do composto, além de atuar de maneira sinérgica na produção de colágeno e elastina, proporcionando resultados mais efetivos. O eritema no pós-procedimento pode persistir por até seis meses.

órgãos. Relatos históricos como o de Lucas e Lane⁶⁴ descreveram casos de coma após absorção dérmica de fenol. Em 1922, Turtle e Dolan⁶⁵ relataram um caso fatal em que uma garrafa contendo fenol quebrou no bolso de um jovem em sua viagem de trem para casa. Outro caso publicado por Miller em 1942⁶⁶ relatou um homem de 18 anos com micose, cuja governanta aplicou mistura de fenol e cânfora nos ombros e tronco, evoluindo a óbito em 15 minutos. Em 2016, Giri et al.⁶⁷ publicaram o relato de quatro casos de intoxicação aguda por fenol em crianças na Índia. Os casos destacaram as múltiplas vias de absorção da substância, bem como suas complicações em múltiplos órgãos. A gravidade da intoxicação esteve mais correlacionada com a exposição cutânea do que com a ingestão oral. Os autores concluíram que a exposição cutânea pode progredir rapidamente para falência de múltiplos órgãos, e que a gravidade pareceu variar de acordo com o grau de exposição da pele e o intervalo de tempo para intervenção.

Casos de exposição dérmica ao fenol resultando em letargia e coma, náuseas e vômitos, hipotensão, arritmias cardíacas, crises convulsivas, hemólise intravascular, edema pulmonar, inflamação traqueal e brônquica, acidose, meta-hemoglobinemia, disfunção renal e coma foram relatados. A razão pela qual existe a predileção de alguns órgãos em detrimento de outros em diferentes pacientes não está clara.^{15,68-70}

Riscos sistêmicos

Sistema nervoso central

A toxicidade neurológica pelo fenol inclui desde sintomas leves, como letargia, até convulsões e coma. O fenol pode exercer efeito narcótico central, afetando os centros medulares e superiores, produzindo rápida perda de consciência e colapso profundo.⁷¹

Griffiths⁷² relatou um caso fatal envolvendo um jovem de 23 anos exposto ao fenol acidentalmente, que morreu minutos após o contato dérmico, destacando o risco de toxicidade neurológica grave. Uma publicação de Abrahams de 1900⁷³ descreveu o caso de um bebê de 7 dias que foi tocado na região inguinal direita por uma babá com fenol nos dedos. A criança morreu 10 horas depois, desenvolvendo convulsões e coma.

Sistema cardiovascular

O fenol pode exercer toxicidade direta sobre o miocárdio, causando arritmias cardíacas, e sobre os vasos sanguíneos, causando hipotensão.^{58,74} Estudos em ratos mostraram diminuição na contração miocárdica e na atividade elétrica após exposição sistêmica ao composto.⁷⁵ Os sintomas mais frequentes da cardiotoxicidade por fenol são: taquicardia, bradicardia, bigeminismo e contrações prematuras, que podem progredir até taquicardia ventricular e fibrilação atrial.^{58,76}

Sexo, idade, história cardíaca prévia e níveis de fenol no sangue não foram preditores precisos de suscetibilidade a arritmia cardíaca durante o *peeling* de fenol.^{76,77} Vários autores concordam^{58,61,74,78,79} que a absorção e a toxicidade cardíaca são primariamente influenciadas pela extensão da pele exposta em determinado tempo – e não pela concentração da solução de fenol – e recomendam como medidas de segurança monitorização cardíaca, aplicações lentas e espaçadas e diurese forçada. Porém, alguns estudos demonstraram que alterações cardíacas foram evidenciadas, mesmo com aplicações lentas.¹⁶

Um estudo de Truppmann e Ellenby⁷⁶ investigou os fatores associados ao desenvolvimento de arritmias cardíacas durante *peelings* faciais com fenol, focando em variáveis como duração do procedimento, tamanho da área tratada e formulação utilizada. O estudo demonstrou que *peelings* realizados em menos de 30 minutos, com 50% ou mais da área facial tratada, estavam altamente correlacionados com o surgimento de arritmias. A fórmula saponificada *versus* não saponificada não influenciou significativamente a incidência de eventos arritmicos, sugerindo que a resposta é mais dependente da taxa de absorção do fenol do que de características individuais ou da formulação.⁷⁶

Gross⁷⁷ relatou que 30% de 54 pacientes tratados rapidamente com *peeling* de fenol desenvolveram alguma forma de arritmia cardíaca. Gross observou ainda que não haviam resultados previsíveis em relação aos níveis séricos de fenol e o aparecimento de arritmia cardíaca. Contudo, pareciam haver evidências sugestivas de que o *peeling* segmentado da face, em intervalos que permitissem o metabolismo e a excreção do fenol absorvido, reduziriam o risco.⁷⁷

Beeson⁸⁰ avaliou 43 pacientes consecutivos submetidos a *peelings* profundos com fórmulas fenólicas. Dez desenvolveram arritmias cardíacas, incluindo contrações ventriculares prematuras, bigeminismo, taquicardia atrial paroxística e taquicardia ventricular, destacando a necessidade do monitoramento para identificar e gerenciar essas complicações potencialmente graves.⁸⁰

Um estudo retrospectivo avaliou 181 pacientes submetidos ao *peeling* de fenol. Os pacientes foram monitorizados de modo multiparamétrico durante todo o procedimento, receberam analgésicos potentes, sedação consciente e

hidratação endovenosa; além disso, a sala foi adequadamente ventilada. Arritmia cardíaca foi registrada em 6,6% dos pacientes, com maior prevalência em pacientes com diabetes *mellitus*, hipertensão e depressão.⁵⁹

Kadunc e Vanti¹⁶ investigaram a toxicidade sistêmica do fenol em *peelings* faciais, analisando 60 mulheres monitoradas por meio de Holter e cromatografia gasosa urinária (CGU), além de avaliações da função renal e hepática. O estudo revelou rápida eliminação do fenol, com meia-vida de 6 a 8 horas e ausência de alterações significantes na função renal ou hepática após 30 dias. No entanto, quatro pacientes apresentaram taquicardia ventricular sustentada, destacando o risco de complicações cardíacas. As autoras concluíram que, embora o fenol seja eficaz, seu uso requer precauções rigorosas e monitoramento contínuo para garantir a segurança dos pacientes.

Um estudo recente de Rullan et al. (2024)⁶² avaliou a segurança de *peelings* faciais com fenol em 196 pacientes submetidos a monitoramento multiparamétrico durante o procedimento. Dos participantes, 10 (5%) apresentaram arritmias benignas e transitórias: quatro tiveram contrações atriais prematuras, dois contrações ventriculares prematuras (um dos quais também desenvolveu taquicardia supraventricular) e um apresentou taquicardia sinusal. Um paciente com bradicardia sinusal inicial apresentou redução temporária na saturação de oxigênio, e três pacientes desenvolveram hipertensão durante o procedimento. Os resultados destacam a importância do monitoramento intraoperatório para mitigar riscos cardíacos e sistêmicos associados ao uso do fenol.⁶²

Li et al.⁸¹ relataram um caso fatal de toxicidade por fenol em um jovem de 21 anos após tentativa de remoção de tatuagem utilizando um método idiossincrático de injeção subcutânea de “solução eliminadora de tatuagem” contendo fenol em concentração desconhecida. A sessão durou três horas, após a qual ele apresentou colapso súbito e óbito em minutos. Não havia sinais de doença orgânica subjacente que pudessem ter contribuído para a morte. A toxicologia revelou a presença de fenol no sangue cardíaco e no tecido hepático. Exame interno revelou congestão e edema pulmonar. A morte foi atribuída à cardiotoxicidade aguda induzida pelo fenol.

Sistema renal

O mecanismo pelo qual o fenol induz dano renal não é claramente compreendido. O dano às células epiteliais tubulares renais por radicais livres intermediários do fenol, a incapacidade das células epiteliais de formarem glutatona reduzida suficiente para limpar esses intermediários, danos aos glomérulos pela excreção de fenol não conjugado, isquemia renal, formação de cilindros em virtude de precipitação de hemoglobina, rabdomiólise extensa e/ou hemoglobinúria em virtude de hemólise intravascular, foram propostos como possíveis mecanismos.^{15,19,82,83} Seak et al.,⁸² Foxall et al.⁸³ e Cohen et al.⁶⁸ documentaram casos de insuficiência renal em indivíduos que tiveram exposição dérmica ao fenol.

Sistema respiratório

A inalação de vapores de fenol pode causar danos às vias respiratórias superiores e inferiores. Em casos mais graves, a inalação de altas concentrações pode levar ao edema

de glote e ao edema agudo pulmonar, condições graves e potencialmente fatais. Esses efeitos são atribuídos à natureza corrosiva do fenol, que danifica o tecido epitelial das vias respiratórias e pode induzir resposta inflamatória intensa.^{19,84}

Embora a toxicidade pulmonar por inalação seja mais frequentemente discutida, a absorção cutânea de altas concentrações também pode causar comprometimento respiratório. A distribuição sistêmica do fenol e sua ação inflamatória nos tecidos-alvo, como os pulmões, são os principais responsáveis por essas complicações.^{19,21,84} Relatos documentaram casos de exposição dérmica e oral ao fenol associados a edema pulmonar agudo e inflamação traqueobrônquica.^{68,85} Estudos de Fu et al.⁸⁶ e Gupta et al.⁸⁷ descreveram quadros de alveolite fibrosante e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) após exposição ao fenol, reforçando a gravidade do comprometimento pulmonar, particularmente na ausência de suporte ventilatório adequado.

Sistema hepático

O fenol pode induzir hepatotoxicidade aguda em virtude do acúmulo de metabólitos tóxicos no fígado, que geram estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, levando à necrose celular. Manifestações como elevação de enzimas hepáticas, icterícia e, em casos graves, insuficiência hepática, podem ocorrer, exigindo uso cauteloso em contextos terapêuticos.⁶⁷

Sistema hematopoiético

Casos de meta-hemoglobinemia e hemólise intravascular decorrentes de exposição ao fenol, nos quais o transporte de oxigênio foi comprometido, resultando em hipóxia e acidose, foram descritos.^{69,88} São condições graves, que demandam identificação e intervenção imediatas.

Qual a dose segura de fenol para uso dermatológico?

Embora a literatura careça de dados precisos sobre doses seguras de absorção cutânea do fenol, diversos estudos demonstram que sua toxicidade é considerável nas concentrações e volumes comumente utilizados em procedimentos dermatológicos como o peeling de fenol-cróton. A literatura toxicológica oferece um intervalo para a dose letal média (LD50) de fenol em humanos, que varia de 50 a 500 mg/kg de peso corporal, resultando em uma dose estimada de 3,5 a 35 g para uma pessoa de 70 kg.^{19,84}

Em preparações validadas para *peelings* profundos, como a fórmula de Hetter, 10 mL contém cerca de 3,5 g de fenol, enquanto a fórmula de Baker apresenta aproximadamente 4,9 g de fenol em 10 mL, e uma solução de fenol a 88% contém 8,8 g em 10 mL. Considerando-se que 70% do fenol aplicado topicamente podem ser absorvidos em até 30 minutos, teríamos uma quantidade absorvida que se aproxima das doses letais, 2,45 g, 3,4 g e 6,6 g, em 10 mL, respectivamente.^{19,84}

A presença de ingredientes como OC e outros aditivos comuns em fórmulas prontas irregularmente comercializa-

das, como óleo de oliva, cresol, salicilato de sódio, cânfora, glicerina e sabões, entre outros, pode potencialmente aumentar a penetração cutânea do fenol, exacerbando os riscos de toxicidade sistêmica. O volume total de fenol, os métodos de aplicação e os tipos de curativo não são padronizados, representando risco adicional, sobretudo quando o procedimento é realizado por profissionais não médicos.

Segurança nos procedimentos com fenol

O manejo seguro do fenol requer protocolos rigorosos, incluindo monitorização multiparamétrica, ventilação adequada do ambiente e técnicas de aplicação segmentada. Estudos recentes, como o de Rullan et al. (2024),⁶² indicam que as complicações são raras em cenários com monitoramento contínuo e aplicação cuidadosa. Outros estudos, como o de Landau,⁵⁹ demonstram que fatores como pausas entre aplicações e administração de hidratação endovenosa são determinantes para minimizar o risco de eventos adversos, especialmente em pacientes com comorbidades.

A toxicidade relaciona-se intimamente com a taxa de excreção, área de aplicação e tempo de aplicação da solução de fenol.^{79,80} Os vários órgãos do corpo, incluindo o coração, aparentemente podem tolerar níveis muito baixos de fenol no sangue por curtos períodos de tempo. Parece essencial, então, não produzir absorção de fenol no sangue mais rapidamente do que os processos naturais podem removê-lo.^{16,76,79}

Recomendações para o uso seguro do fenol na dermatologia

Avaliação pré-procedimento

Triagem rigorosa e holística

Uma análise médica completa do paciente antes do procedimento, incluindo avaliação clínica, laboratorial (função renal e hepática, hemograma e perfil metabólico completo), eletrocardiográfica (Holter 24 horas), além da análise dos medicamentos em uso e diagnóstico cutâneo, é fundamental para minimizar riscos e garantir bons resultados.^{58,59,79}

Pacientes com histórico de prolongamento do intervalo QT ou uso de medicações que interfiram nesse intervalo são potencialmente mais predispostas a eventos cardíacos mais graves.^{57,62}

Superfície corporal máxima recomendada e critérios de segurança conforme a área tratada

O risco de toxicidade sistêmica do fenol está diretamente relacionado à extensão da superfície cutânea tratada em determinado intervalo de tempo. Recomenda-se limitar o procedimento a no máximo 5% da área de superfície corporal (ASC), o que corresponde aproximadamente à região da face e ao pescoço anterior (fig. 8). Em casos em que a ASC tratada exceda 1,5%, é imprescindível o monitoramento multiparamétrico do paciente durante todo o procedimento. Além disso, as pausas de segurança devem ser rigorosamente aplicadas e hidratação endovenosa deve ser instituída.⁸⁹⁻⁹¹ Por isso, propõe-se uma categorização prática das indicações dermatológicas, conforme a área exposta (fig. 8).

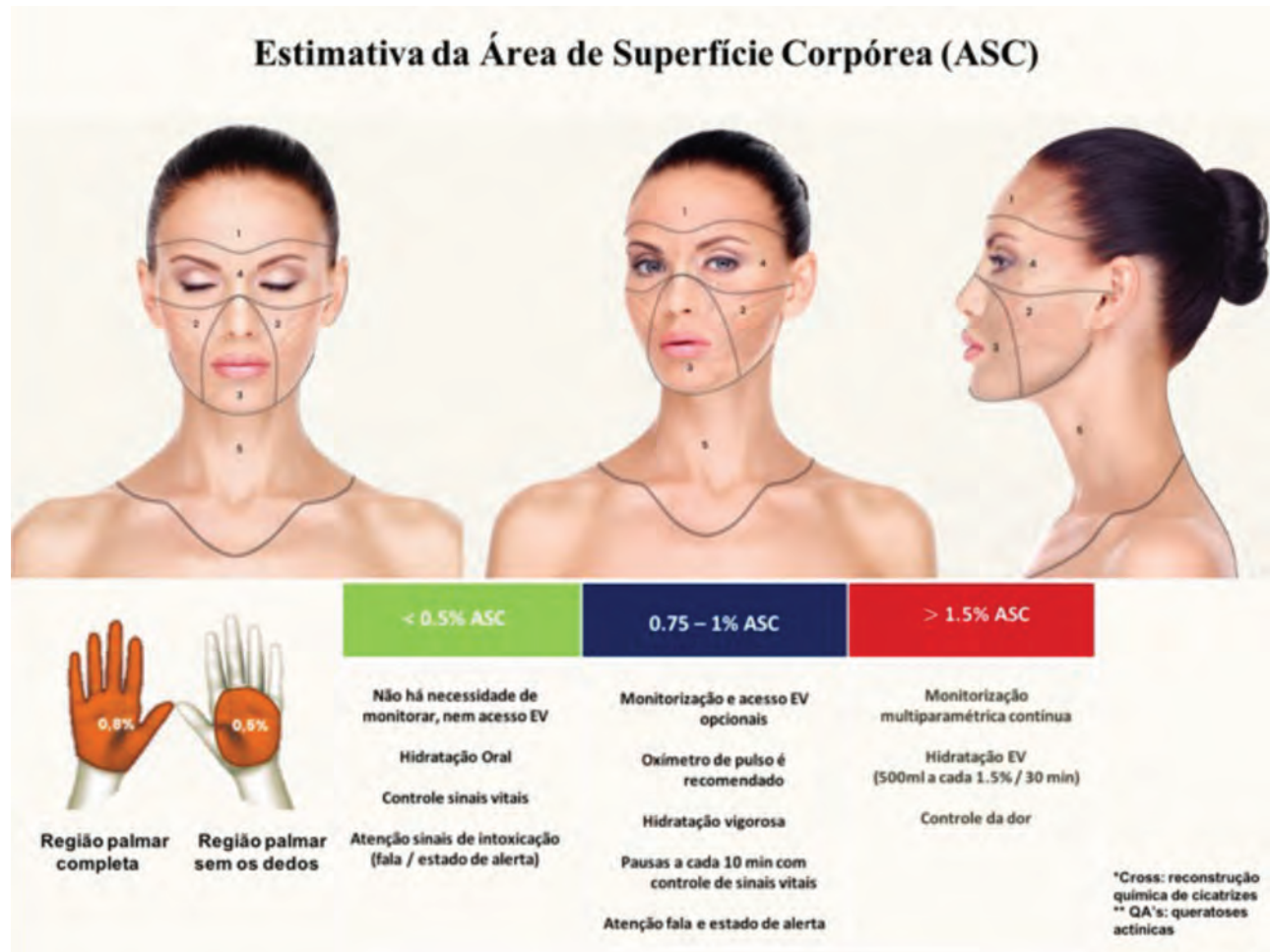


Figura 8 Divisão da face em cinco unidades cosméticas, para aplicação segmentada e intervalada do *peeling* de fenol-cróton, garantindo a segurança do procedimento. Cada unidade representa 0,5%–1,5% da área de superfície corpórea (ASC). A face toda somada à porção anterior do pescoço representam 5% da ASC. Região perioral com *feathering* para bochechas representa 1% ASC, região periocular ("Zorro Mask") 1,5% da ASC. Em procedimentos em ASC > 1,5%, o paciente deve necessariamente ser monitorizado de maneira multiparamétrica, as pausas de segurança devem ser rigorosamente aplicadas e hidratação endovenosa deve ser instituída. Fotos: Valua Vitaly. Edição e ilustração: Ednei Ramos.

1. Procedimentos com aplicação em até 0,5% da ASC:

Incluem o tratamento de condições como mucocelos, verrugas, leucodermia gutata, alopecia areata localizada, onicriptose, pequenos cistos pilonidais e cicatrizes isoladas.

Nesse contexto, a absorção sistêmica é mínima e não há necessidade de monitoramento contínuo ou acesso venoso. São suficientes: hidratação oral; controle da dor com analgesia tópica e/ou oral; atenção clínica ao estado de alerta.

2. Procedimentos com aplicação entre 0,75% e 1,5% da ASC:

Abrange áreas médias como o terço superior da face, região perioral ou a região periorbital com *feathering* para bochechas. Esses procedimentos requerem cuidados adicionais: monitorização intermitente e acesso venoso periférico; hidratação endovenosa (opcional); pausas de segurança de

10 a 15 minutos a cada 0,5% de ASC; controle rigoroso do tempo e da extensão tratada; atenção clínica contínua.

3. Procedimentos com aplicação em > 1,5% da ASC (máximo 5%):

Abrange *peelings* faciais (como o de fenol-cróton) na aplicação *full face* ou *zorro mask* (fig. 8) e dermatoses extensas. Nesses casos, medidas obrigatórias de segurança incluem: monitorização multiparamétrica contínua (ECG, PA, FC, SpO₂); hidratação endovenosa obrigatória; pausas de segurança de 10 a 15 minutos por 0,5% de ASC; controle rigoroso da analgesia com bloqueios regionais ou analgésicos orais potentes (evitar sedação profunda); interrupção imediata do procedimento: em qualquer sinal de toxicidade orgânica; ambiente amplamente ventilado.

A classificação por ASC oferece um modelo objetivo para tomada de decisão clínica, reforçando a segurança dos

procedimentos com fenol e permitindo sua aplicação responsável conforme o risco.⁹⁰

Analgesia e sedação

Para minimizar o risco de arritmias e permitir a monitorização de sinais de intoxicação, recomenda-se analgesia oral (evitar medicamentos que prolongam intervalo QT) e tópica potentes ou bloqueio regional, em detrimento da sedação profunda. A sedação pode mascarar sintomas importantes, como alterações na fala e estado de alerta, que indicam intoxicação. Recomenda-se que o procedimento seja interrompido imediatamente se houver qualquer evidência de toxicidade orgânica.^{57,91,92}

Pausas de segurança

Pausas de 10 a 15 minutos após cada 0,5% de ASC tratada, permitindo a eliminação parcial do fenol entre as sessões e o retorno do intervalo QTc à linha de base, devem ser instituídas.^{57,62,90}

Monitorização cardíaca contínua

A monitorização multiparamétrica (ECG/PA, FC e saturação de O₂) deve ser realizada para detectar precocemente sinais de arritmias ou outros eventos adversos cardíacos, sempre que a área tratada for maior que 1,5% da ASC ou o tempo de procedimento maior que 30 minutos.^{58,91,92}

Hidratação endovenosa

A hidratação endovenosa antes e durante o procedimento ajuda a minimizar a toxicidade renal e facilita a excreção de fenol pelo sistema urinário, reduzindo sua concentração sistêmica. Esse suporte pode ser realizado em ambiente ambulatorial, desde que o consultório esteja adequadamente equipado e em conformidade com as normas sanitárias vigentes para a administração de fluidos intravenosos e suporte a emergências. Recomenda-se administrar 500 mL de Ringer Lactato antes do início do procedimento e acrescentar 500 mL para cada 1,5% de ASC tratada, ou 30 minutos de procedimento.^{90,91} Hidratação endovenosa com Ringer Lactato é preferida em procedimentos com fenol em virtude de sua composição balanceada, que contribui para a estabilidade eletrolítica e acidobásica durante o procedimento. Diferentemente do soro fisiológico, que contém apenas sódio e cloreto em concentrações elevadas, o Ringer Lactato apresenta eletrólitos adicionais como potássio e cálcio – importantes para a estabilidade cardíaca – e lactato, que é metabolizado em bicarbonato, auxiliando na prevenção da acidose metabólica frequentemente associada à absorção sistêmica de fenol. Além disso, apresenta menor risco de hipernatremia e acidose hiperclorêmica. Embora não existam estudos específicos que comparem diretamente essas soluções em *peelings* com fenol, a escolha pelo Ringer Lactato reflete uma prática clínica consolidada e fisiologicamente fundamentada para manutenção da homeostase em situações de maior estresse metabólico.⁹³

Controle ambiental e proteção da equipe

É fundamental que a sala esteja bem ventilada para dissipar os vapores de fenol, reduzindo o risco de inalação tóxica. Medidas como manter janelas abertas, manter ventiladores e/ou ar-condicionado ligados e posicionar um ventilador portátil próximo às narinas do paciente para afastar os vapores das vias aéreas são altamente recomendadas.⁹⁴

Equipamentos de proteção individual são obrigatórios para todos os profissionais envolvidos, incluindo avental impermeável, luvas nitrílicas espessas, máscara N95 e óculos de proteção.⁹⁴

Todo o material usado no procedimento deve ser descartado em recipientes rígidos para resíduos tóxicos, garantindo coleta segura e minimizando os riscos da exposição ambiental.⁹⁰

Formulações, controle de qualidade e preparo seguro

É fundamental que o médico responsável pela realização de *peelings* profundos com fenol-OC prepare a formulação imediatamente antes do uso, seguindo fórmulas cientificamente validadas, como as propostas por Hetter ou Baker, com composição conhecida, padronizada e reprodutível.^{19,84} Entretanto, é importante destacar que os ingredientes ativos são adquiridos de farmácias de manipulação, cuja certificação de qualidade, rastreabilidade e conformidade com as normas sanitárias vigentes deve ser rigorosamente verificada.

A atual comercialização indiscriminada de fenol e OC, inclusive pela internet e para profissionais não médicos, representa risco sanitário grave. O fenol deve ter selo de certificação de pureza, grau farmacêutico e ser diluído em álcool absoluto (100%) de maneira controlada.⁹⁵ O OC, por sua vez, apresenta elevada variabilidade fitoquímica entre diferentes lotes e fornecedores. Estudos utilizando cromatografia líquida, espectrometria de massas e HPTLC (*High-Performance Thin Layer Chromatography*) demonstraram que muitos produtos comerciais não contêm o mesmo perfil de ésteres de forbol, compostos diretamente responsáveis pela profundidade da ação e pelo padrão inflamatório dos *peelings*.^{56,96,97}

Além disso, análises de estabilidade mostraram que a composição do óleo se altera com o tempo de armazenamento, resultando na degradação de ácidos graxos e na possível perda da ação clínica esperada.⁹⁸ Portanto, a escolha de fornecedores confiáveis, com laudos analíticos atualizados e controle rigoroso de pureza, é essencial.

A formulação deve ser preparada em frasco de vidro com rosca, misturada continuamente para evitar separação dos componentes e aplicada imediatamente após o preparo. Para proteção da equipe, é obrigatório o uso de EPI adequado, incluindo avental impermeável, luvas nitrílicas espessas, óculos de proteção e máscara N95; a manipulação deve ser feita em ambiente ventilado, para minimizar o risco de inalação de vapores tóxicos.⁹⁰

Quanto ao emulsificante, a literatura científica indica o uso preferencial de Novisol®, por sua segurança, compatibilidade com o fenol e papel na estabilidade da emulsão,

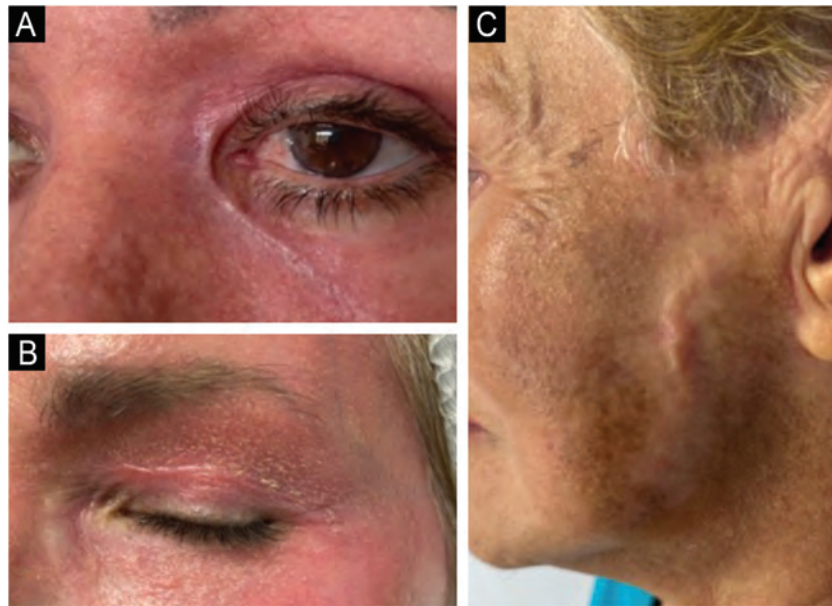


Figura 9 Cicatrizes hipertróficas após peeling de fenol-cróton na região palpebral (A e B) e região pré-auricular (C). Foto: Dr. Felipe Ribeiro.

conforme demonstrado em estudos de estabilidade da fórmula de Hetter.^{99,100}

Por fim, para reduzir o risco de toxicidade sistêmica, recomenda-se que o volume total de fenol utilizado em uma única sessão não ultrapasse 10 mL, independentemente da concentração empregada.^{19,84}

Intervenções emergenciais

A presença de equipamentos de ressuscitação cardiopulmonar é mandatória para o manejo de eventos adversos graves, como síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) ou parada cardiorrespiratória. Além disso, é imprescindível que os médicos responsáveis por procedimentos com fenol sejam altamente capacitados e tenham treinamento atualizado em suporte avançado de vida em cardiologia (ACLS), garantindo a capacidade de resposta adequada a complicações críticas.^{76,84,90}

Riscos cutâneos

Além dos reconhecidos riscos sistêmicos do fenol, o uso desse agente na Dermatologia também está associado a complicações locais significantes, que incluem: infecções, cicatrizes permanentes (fig. 9), alterações pigmentares, danos oculares e dificuldades de cicatrização, particularmente em pacientes com alopecia frontal fibrosante (AFF)^{92,101} (fig. 10).

A AFF compromete a regeneração cutânea em virtude da perda de células-tronco foliculares, que desempenham papel fundamental na cicatrização. Estudos recentes, como o de Landau et al. (2024),¹⁰¹ destacam que pacientes com AFF apresentam risco significativamente maior de complicações cicatriciais, tornando o *peeling* de fenol-cróton uma contraindicação nesses casos. Esses achados corroboram a necessidade de que procedimentos com fenol



Figura 10 Cicatrização anômala um mês após *peeling* de fenol-cróton 35%/1,2% em paciente com alopecia frontal fibrosante. Foto: Dr. Felipe Ribeiro.

sejam conduzidos exclusivamente por médicos capacitados, aptos a avaliar riscos individuais e manejá-los. Uma análise detalhada das complicações locais justificaria um artigo independente, dada sua relevância e complexidade.

Conclusões

O uso do fenol na Dermatologia, amplamente consagrado em procedimentos como *peelings* químicos e tratamento de onicocriptose, oferece resultados eficazes e incomparáveis. No entanto, seu uso exige extrema cautela, em virtude do risco de toxicidade sistêmica, como arritmias cardíacas e falência orgânica. Isso reforça a necessidade de protocolos rigorosos, em especial na aplicação em maiores áreas como a face, incluindo monitoramento cardíaco, hidratação

endovenosa, pausas de segurança e aplicação segmentada, sempre em ambiente controlado e sob supervisão de médicos especialistas.

A seleção criteriosa dos pacientes é essencial para minimizar complicações locais, como cicatrização deficitária em condições específicas, como AFF. Desse modo, não só a avaliação de risco prévia, quanto a expertise para condução do procedimento, são de fundamental importância, tornando procedimentos com fenol elegíveis somente para médicos.

Estudos adicionais são necessários para determinar doses seguras e explorar os efeitos sistêmicos de longo prazo do fenol, bem como reforçar a necessidade de regulamentação rigorosa e conscientização pública para garantir o uso seguro, ético e responsável dessa substância. A ausência de padronização em fórmulas prontas e a banalização do uso por não médicos são riscos graves à segurança pública.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Carolina Reato Marçon: Concepção e desenho do estudo; levantamento, análise e interpretação dos dados; redação do artigo; revisão crítica do conteúdo; participação efetiva na orientação da pesquisa.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Referências

1. Lister J. On the antiseptic principle in the practice of surgery. *Br Med J*. 1867;2:246–8.
2. Wambier CG, Lin E, da Costa Filha ARC, Beltrame FL, Döll-Boscardin PM, Celidonio TC, et al. Updates on level of evidence of clinical efficacy of facial phenol-croton oil peels and comments on history and mechanisms of action. *Int J Dermatol*. 2023;62:e383–6.
3. Rullan PP, Rullan JM. How we do it: carbolic acid (liquid phenol) 89% ring paint for boxcar and polymorphic acne scars. *Dermatol Surg*. 2024;50:785–7.
4. Mahmood F, Beach RA. Can it make me white again? A case report of 88% phenol as a depigmenting agent in vitiligo. *SAGE Open Med Case Rep*. 2021;9, 2050313X21993307.
5. Ravikiran SP, Sacchidanand S, Leelavathy B. Therapeutic wounding - 88% phenol in idiopathic guttate hypomelanosis. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5:14–8.
6. Banihashemi M, Pezeshkpoor F, Yazdanpanah MJ, Family S. Efficacy of 80% phenol solution in comparison with cryotherapy in the treatment of common warts of hands. *Singapore Med J*. 2008;49:1035–7.
7. Maymone MBC, Mirza FN, Steiner D, Ribeiro F, Landau M, Marçon C, et al. Comparative long-term efficacy of phenol-croton oil chemical peels for persistent melasma at varied croton tiglium oil concentrations. *J Am Acad Dermatol*. 2024;91:336–8.
8. Garbers LEFM, Miola AC, de Souza V, Brommonschenkel CC, Lima FO, Minicucci EM, et al. Efficacy and tolerability of 1.6% phenol-croton peeling versus topical 5% imiquimod in the treatment of actinic cheilitis: a randomized clinical trial. *Clin Exp Dermatol*. 2024;llae520.
9. Kaminaka C, Yamamoto Y, Yonei N, Kishioka A, Kondo T, Furukawa F. Phenol peels as a novel therapeutic approach for actinic keratosis and Bowen disease: prospective pilot trial with assessment of clinical, histologic, and immunohistochemical correlations. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:615–25.
10. Silva NCS, Matter A, Di Chiacchio N, Di Chiacchio NG. Evaluation of the recurrence rate of ingrown toenail after a 45-second matrix cauterization with phenol. *Dermatol Surg*. 2024;50:1050–5.
11. de Kort J, Pronk A, Vriens MR, Smakman N, Furnee EJB. Phenolization of the sinus tract in recurrent sacrococcygeal pilonidal sinus disease: long-term results of a prospective cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2024;39:168.
12. Sacchidanand S, Sujaya SN, Purohit V. Phenolisation as a mode of treatment of mucosal cysts. *J Cutan Aesthet Surg*. 2012;5:210–1.
13. Turan E, Dogru O, Kargin S, Kerimoglu RS, Nazik EE. Crystallized phenol for sacral hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat*. 2021;32:193–6.
14. Mseddi M, Mesrati H, Ktaari S, Amouri M, Chaaben H, Boudaya S, et al. La phénolisation: un nouveau traitement des chéloïdes. *Ann Dermatol Venereol*. 2014;141:493–9.
15. Bruce RM, Santodonato J, Neal MW. Summary review of the health effects associated with phenol. *Toxicol Ind Health*. 1987;3:535–68.
16. Kadunc BV, Vanti AA. Evaluation of the systemic toxicity of phenol on facial peelings. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009;1:10–4.
17. Downs JW, Wills BK. Phenol toxicity. *StatPearls Publishing*; 2023.
18. Kligman AM, Baker TJ, Gordon HL. Long-term histologic follow-up of phenol face peels. *Plast Reconstr Surg*. 1985;75:652–9.
19. Agency for Toxic Substances, Disease Registry (US). Relevance to public health. In: *Toxicological profile for phenol* [Internet]. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US);. 2008 [Acesso em 15 out. 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599443/>.
20. Ruedemann R, Deichmann WB. Blood phenol level after topical application of phenol-containing preparations. *J Am Med Assoc*. 1953;152:506–9.
21. Piotrowski JK. Evaluation of exposure to phenol: absorption of phenol vapour in the lungs and through the skin and excretion of phenol in urine. *Br J Ind Med*. 1971;28:172–8.
22. Zanini M, Machado Filho CAS. Depigmentation therapy for generalized vitiligo with topical 88 percent phenol solution. *An Bras Dermatol*. 2005;80:415–6.
23. Dalimunthe DA, Siregar R, Tanjung C. Comparative clinical efficacy between electrodesiccation with curettage and application of 80% phenol solution in treatment of common warts. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6:326–9.
24. Eldani C, Ciroteau P, Beylot-Barry M, Cogrel O. Phenolization as a treatment option for sinus tracts in hidradenitis suppurativa: A pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024. Online ahead of print.

25. Dogru O, Camci C, Aygen E, Girgin M, Topuz O. Pilonidal sinus treated with crystallized phenol: an eight-year experience. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1934-8.
26. Kayaalp C, Aydin C. Review of phenol treatment in sacrococcygeal pilonidal disease. *Tech Coloproctol*. 2009;13:189-93.
27. Gan XX, Liu P, Chen SH, Li J, Zhao X, Chen W, et al. A meta-analysis comparing phenol treatment with surgical excision for pilonidal sinus. *Asian J Surg*. 2024;47:8-15.
28. Kaminaka C, Yamamoto Y, Yonei N, Furukawa F. Phenol application to angiosarcomas: implications and histologic studies. *Int J Dermatol*. 2009;48:470-5.
29. Chikhalkar S, Jerajani H, Madke B. Evaluation of utility of phenol in alopecia areata. *Int J Trichology*. 2013;5:179-84.
30. Kar S, Singh N. Alopecia areata treated with phenolisation and intravenous dexamethasone pulses. *Int J Trichology*. 2013;5:47-9.
31. Platsidaki E, Stravodimou A, Kouris A, Markantoni V, Kontochristopoulos G. Efficacy and safety of phenol and trichloroacetic acid combination peel for the management of dark circles. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113:988-90.
32. Soon SL, Wambier CG, Rullan PR, Sterling JB, Brody HJ, Lee KC, et al. Phenol-croton oil chemical peeling induces durable improvement of constitutional periorbital dark circles. *Dermatol Surg*. 2023;49:368-73.
33. Boll OF. Surgical correction of ingrowing nails. *J Nat Assoc Chir*. 1945;35:8-9.
34. Andreassi A, Grimaldi L, D'Aniello C, Pianigiani E, Bilenchi R. Segmental phenolization for the treatment of ingrowing toenails: a review of 6-years experience. *J Dermatolog Treat*. 2004;15:179-81.
35. Di Chiacchio N, Belda W Jr, Di Chiacchio NG, Kezam Gabriel FV, de Farias DC. Nail matrix phenolization for treatment of ingrowing nail: technique report and recurrence rate of 267 surgeries. *Dermatol Surg*. 2010;36:534-7.
36. Zarea I, Dorbani I, Hawilo A, Mokni M, Ben Osman A. Segmental phenolization for the treatment of ingrown toenails: technique report, follow up of 146 patients, and review of the literature. *Dermatol Online J*. 2013;19:18560.
37. Rounding C, Hulm S. Surgical treatments for ingrowing toenails. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000:CD001541. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2005. CD001541.
38. Rounding C, Bloomfield S. Surgical treatments for ingrowing toenails. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005:CD001541. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. CD001541.
39. Vinay K, Narayan Ravivarma V, Thakur V, Choudhary R, Narang T, Dogra S, et al. Efficacy and safety of phenol-based partial matricectomy in treatment of onychocryptosis: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:526-35.
40. Mackee GM, Karp FL. The treatment of post-acne scars with phenol. *Br J Dermatol*. 1952;64:456-9.
41. Leheta TM, Abdel Hay RM, El Garem YF. Deep peeling using phenol versus percutaneous collagen induction combined with trichloroacetic acid 20% in atrophic post-acne scars; a randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2014;25:130-6.
42. Rullan PP, Rullan JM. Does adding CROSS with carbolic acid add any clinical benefit when doing erbium ablative resurfacing for acne scars? *Dermatol Surg*. 2024;50:1085-6.
43. Neitzke IC, de Grande Curi D, Lin EM, Lee KC, Soon SL, Lunardelli Bittencourt AC, et al. Translational research on the role of formula stability in Hetter's phenol-croton oil peels: Analysis of chemical studies and clinical outcomes from a randomized, double-blinded, split-face controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:854-6.
44. Cardoso FAMES, Moura RD, Pilar EFS, Moura ICG, Miot HA, da Costa A. Phenol-croton oil peel enhances type-1 and type-3 collagen amounts by stimulating SIRT-6 and SIRT-7. *Int J Dermatol*. 2022;61:e71-4.
45. Butler PE, Gonzalez S, Randolph MA, Kim J, Kollias N, Yaremchuk MJ. Quantitative and qualitative effects of chemical peeling on photo-aged skin: an experimental study. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107:222-8.
46. Giese SY, McKinney P, Roth SI, Zukowski M. The effect of chemosurgical peels and dermabrasion on dermal elastic tissue. *Plast Reconstr Surg*. 1997;100:489-98.
47. Hetter GP. An examination of the phenol-croton oil peel: part IV Face peel results with different concentrations of phenol and croton oil. *Plast Reconstr Surg*. 2000;105:1061-83.
48. Han SH, Kim HJ, Kim SY, Kim YC, Choi GS, Shin JH. Skin rejuvenating effects of chemical peeling: a study in photoaged hairless mice. *Int J Dermatol*. 2011;50:1075-82.
49. Wambier CG, Brody HJ, Hetter GP. Comments: Hemiface comparative study of two phenol peels (Baker-Gordon and Hetter formulas) for the correction of facial rhytids. *Surg Cosmet Dermatol*. 2017;9:190-1.
50. Kaneko H, Onozawa K, Yano H, Abe H. Phenol peel therapy for oral leukoplakia: report of three cases. *Oral Med Pathol*. 2009;14:59-63.
51. Wang YC, Wei SH, Sun MH, Lin CW. A new mode of percutaneous upper thoracic phenol sympathectomy: report of 50 cases. *Neurosurgery*. 2001;49:628-34.
52. Panariello L, Caro G, Bianca D, Fabbrocini G. Phenol 8% solution for the treatment of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced periungual pyogenic granulomas. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015;150:755-6.
53. Hetter GP. An examination of the phenol-croton oil peel: Part II The lay peelers and their croton oil formulas. *Plast Reconstr Surg*. 2000;105:1083.
54. Baker TJ. The ablation of rhytides by chemical means. A preliminary report. *J Fla Med Assoc*. 1961;48:451-4.
55. Hetter GP. An examination of the phenol-croton oil peel: Part I. Dissecting the formula. *Plast Reconstr Surg*. 2000;105:227-39.
56. Justo AS, Lemes BM, Nunes B, Antunes KA, Capote ACO, Lipinski LC, et al. Characterization of the Activity of Croton tiglium Oil in Hetter's Very Heavy Phenol-Croton Oil Chemical Peels. *Dermatol Surg*. 2021;47:944-6.
57. Landau M. Cardiac complications in deep chemical peels. *Dermatol Surg*. 2007;33:190-3.
58. Botta SA, Straith RE, Goodwin HH. Cardiac arrhythmias in phenol face peeling: a suggested protocol for prevention. *Aesthetic Plast Surg*. 1988;12:115-7.
59. Landau M. Cardiac complications in deep chemical peels. *Dermatol Surg*. 2007;33:190-3.
60. Stagnone JJ, Stagnone GJ. A second look at chemabrasion. *J Dermatol Surg Oncol*. 1982;8:701-5.
61. Deichmann WB. Local and systemic effects following skin contact with phenol; a review of the literature. *J Ind Hyg Toxicol*. 1949;31:146-54.
62. Rullan P, Lin EM, Schaut E, Wambier CG. Cardiac safety in full-face phenol-croton oil peels: A 22-year retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2024;91:762-3.
63. Deichmann WB, Miller T, Roberts JB. Local and systemic effects following application of dilute solutions of phenol in water and in camphor-liquid petrolatum on the skin of animals. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med*. 1950;2:454-61.
64. Lucas RC, Lane WA. Two cases of carbolic acid coma induced by the application of carbolic compresses to the skin. *Lancet*. 1895;145:1362-4.
65. Turtle WRM, Dolan T. A case of rapid and fatal absorption of carbolic acid through the skin. *Lancet*. 1922;200:1273-4.
66. Miller FG. Poisoning by phenol. *Can Med Assoc J*. 1942;46:615-6.
67. Giri PP, Sinha R, Sikka S, Meur S. Acute carbolic acid poisoning: a report of four cases. *Indian J Crit Care Med*. 2016;20:668-70.

68. Cohen N, Modai D, Khahil A, Golik A. Acute resin phenol-formaldehyde intoxication. A life-threatening occupational hazard. *Hum Toxicol.* 1989;8:247–50.
69. Hassan AB, Seligmann H, Bassan HM. Intravascular haemolysis induced by pentachlorophenol. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;291:21–2.
70. Todorović V. Akutna trovanja fenolom. *Med Pregl.* 2003;56:37–41.
71. Lewin JF, Cleary WT. An accidental death caused by the absorption of phenol through skin. A case report. *Forensic Sci Int.* 1982;19:177–9.
72. Griffiths GJ. Fatal acute poisoning by intradermal absorption of phenol. *Med Sci Law.* 1973;13:46–8.
73. Abrahams R. A fatal case of carbolic acid poisoning in an infant, due to absorption by the skin. *Pediatrics.* 1900;9:241–2.
74. Litton C. Observations after chemosurgery of the face. *Plast Reconstr Surg.* 1963;32:554–6.
75. Stagnone GJ, Orgel MG, Stagnone JJ. Cardiovascular effects of topical 50% trichloroacetic acid and Baker's phenol solution. *J Dermatol Surg Oncol.* 1987;13:999–1002.
76. Truppmann ES, Ellenby JD. Major electrocardiographic changes during chemical face peeling. *Plast Reconstr Surg.* 1979;63:44–8.
77. Gross BG. Cardiac arrhythmias during phenol face peeling. *Plast Reconstr Surg.* 1984;73:590–4.
78. Matarasso SL. Phenol chemical peels. In: Wheeland RG, editor. *Cutaneous surgery.* 1st ed. United States of America: Saunders.; 1994. p. 491–508, 39.
79. Wexler MR, Halon DA, Teitelbaum A, Tadjer G, Peled IJ. The prevention of cardiac arrhythmias produced in an animal model by the topical application of a phenol preparation in common use for face peeling. *Plast Reconstr Surg.* 1984;73:595–8.
80. Beeson WH. The importance of cardiac monitoring in superficial and deep chemical peeling. *J Dermatol Surg Oncol.* 1987;13:949–50.
81. Li Z, Zhang H, Li SH, Byard RW. Fatal phenol toxicity following attempted tattoo removal. *J Forensic Sci.* 2016;61:1143–5.
82. Seak CK, Lin CC, Seak CJ, Hsu TY, Chang CC. A case of black urine and dark skin - cresol poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2010;48:959–60.
83. Foxall PJ, Bending MR, Gartland KP, Nicholson JK. Acute renal failure following accidental cutaneous absorption of phenol: application of NMR urinalysis to monitor the disease process. *Hum Toxicol.* 1989;8:491–6.
84. Rodgers GC. Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. *JAMA.* 1997;278:1201.
85. Soares ER, Tift JP. Phenol poisoning: three fatal cases. *J Forensic Sci.* 1982;27:729–31.
86. Fu HS, Chu YK, Liao SQ, Liu RS. Scintigraphic appearance in Lysol-induced lung toxicity. *Clin Nucl Med.* 2001;26:655–6.
87. Gupta S, Ashrith G, Chandra D, Gupta AK, Finkel KW, Guntupalli JS. Acute phenol poisoning: a life-threatening hazard of chronic pain relief. *Clin Toxicol (Phila).* 2008;46:250–3.
88. Ghosh S. Self-injection of intravenous carbolic acid and multi-organ failure. *Indian J Crit Care Med.* 2014;18:43–5.
89. Rendon MI, Berson DS, Cohen JL, Roberts WE, Starker I, Wang B. Evidence and considerations in the application of chemical peels in skin disorders and aesthetic resurfacing. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3:32–43.
90. Wambier C. Brown dermatology phenol-croton oil peeling - standard operating procedure [Internet]. 2023 [Acesso em 15 out. 2024]. Disponível em: https://www.peelingsociety.com/fileadmin/user_upload/pdf/press/2024/Brown_SOP_Phenol-croton.oil.2023.pdf.
91. Wambier CG. Segurança nos peelings profundos. In: Steiner D, Ribeiro F, editors. *Peeling químico: manual prático do dia a dia.* Rio de Janeiro: Di Livros; 2021. p. 28–38.
92. Wambier CG, Lee KC, Soon SL, Sterling JB, Rullan PP, Landau M, et al. Advanced chemical peels: phenol-croton oil peel. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81:327–36.
93. Kellum JA. Saline-induced hyperchloremic metabolic acidosis. *Crit Care Med.* 2002;30:259–61.
94. Wambier CG, Beltrame FL. Air safety and personal protective equipment for phenol-croton oil peels. *Dermatol Surg.* 2018;44:1035–7.
95. United States Pharmacopeial Convention. Phenol monograph In: United States pharmacopeia 43 - national formulary 38. Rockville (MD): USP. 2020.
96. Capote ACOMO, Campos PM, Perera W, Strangman WK, Williamson RT, Beltrame FL. Authentication of commercial Croton tiglium L. oils used as raw material for peeling formulas. In: Abstracts of the ICSB & ISE 2025 - Joint Meeting. 2025. p. [session PA-7].
97. Capote ACOMO, Justo AS, Wambier CG, Beltrame FL. Effects of Croton tiglium oil as deep chemical peeling in skin rejuvenation [poster presentation]. In: XXII Congresso Internacional de Fármacos, Cosméticos e Produtos Naturais - CIFARP 2023. Ribeirão Preto (SP): Brazil;. 2023.
98. Capote ACOMO, Justo AS, Wambier CG, Beltrame FL. Avaliação da estabilidade de prateleira da solução de óleo de *Croton tiglium* L. utilizada na fórmula de Hetter para peeling químico profundo [poster presentation]. In: Congresso Científico da Universidade Estadual de Ponta Grossa - Banner Natal. Ponta Grossa (PR): Brazil;. 2023.
99. Wambier CG, da Costa Filha ARC, Koga AY, Beltrame FL, Döll-Boscardin PM. Emulsifiers maximize the safety and effectiveness of deep chemical peels. *J Am Acad Dermatol.* 2025;92:e23–4.
100. Justo ADS, Lemes BM, Nunes B, Antunes KA, Carletto B, Koga AY, et al. Depth of injury of Hetter's phenol-croton oil chemical peel formula using 2 different emulsifying agents. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:1544–6.
101. Landau M, Tosti A, Kroumpouzou G, Eims E, Goldust M. Frontal fibrosing alopecia-A new absolute contraindication for deep chemical peels. *Clin Dermatol.* 2024;42:696–700.



ARTIGO ESPECIAL

Inteligência artificial em dermatoses inflamatórias: onde estamos e para onde vamos? ☆, ☆ ☆



Dimitri Luz Felipe da Silva ^{a,b,*}, Rafael Rubinho ^a, Ariany Denofre ^b, Sandra Avila ^c e Renata Ferreira Magalhães ^b

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

^b Disciplina de Dermatologia, Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brasil

^c Escola de Engenharia Elétrica e de Computação de Campinas, Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brasil

Recebido em 26 de agosto de 2024; aceito em 29 de dezembro de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Dermatologia;
Hidradenite
supurativa;
Inteligência artificial;
Psoríase;
Redes neurais
convolucionais

Resumo

Fundamentos: A inteligência artificial (IA) vem ganhando cada vez mais espaço na Dermatologia, com estudos relatando precisão igual ou superior à dos dermatologistas para o diagnóstico de lesões de pele a partir de imagens clínicas e dermatoscópicas.¹ A IA tem sido desenvolvida e aprimorada constantemente para a Dermatologia, porém, o foco tem sido muito maior nas doenças neoplásicas, em virtude de sua alta prevalência e morbidade.

Objetivos: Descrever as possíveis aplicações da IA em dermatoses inflamatórias.

Métodos: Foram recuperados artigos publicados entre 2013 e 2023 nas bases de dados Medline e Lilacs. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 19 artigos foram selecionados. De cada artigo selecionado, as informações necessárias foram extraídas e, com esses dados, a presente revisão foi escrita.

Resultados: Os primeiros estudos sobre IA na Dermatologia concentraram-se no diagnóstico de neoplasias, especialmente melanoma, em virtude da facilidade de padronização das imagens, obtendo precisão equivalente à de um dermatologista em lesões clínicas e dermatoscópicas. De fato, existem muitos estudos sobre IA em dermatoses inflamatórias, como psoríase, auxiliando no cálculo do PASI, hidradenite supurativa e dermatite atópica.

Limitações do estudo: A limitação do estudo reside no fato de ser uma revisão –bibliográfica por se tratar de tema inovador, com número limitado de estudos publicados na literatura.

Conclusões: Grande parte do que é publicado na literatura está em periódicos da área da computação, mas é possível perceber que há importante interesse na área e que a IA avançará para auxiliar o dermatologista.

© 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.2025.501164>

☆ Como citar este artigo: Silva DL, Rubinho R, Denofre A, Avila S, Magalhães RF. Artificial intelligence on inflammatory dermatoses: where are we and where are we going? An Bras Dermatol. 2025;100:501164.

☆☆ Trabalho realizado na Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brasil e Universidade de Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: dimitriluzfs@gmail.com (D.L. Silva).

Introdução

A inteligência artificial (IA) vem ganhando cada vez mais espaço na Dermatologia, com estudos relatando precisão igual ou superior à de dermatologistas no diagnóstico de lesões cutâneas a partir de imagens clínicas e dermatoscópicas. Entretanto, atualmente não há validação na prática clínica, e a IA vem sendo utilizada principalmente em protocolos de pesquisa.¹ No cenário atual, a IA tem três principais aplicações em Dermatologia: telemedicina, incluindo triagem para encaminhamento a dermatologistas; aplicações de triagem e avaliação clínica anterior às consultas; e dermatopatologia, com o objetivo de acelerar o diagnóstico e auxiliar o patologista.^{2,3}

Estudos sobre a aplicação de redes neurais convolucionais em dermatoscopia para algoritmos de classificação demonstraram desempenho superior na detecção precoce de lesões melanocíticas, particularmente melanoma. Para tanto, foi analisado um conjunto de dados de 100 imagens dermatoscópicas, com os participantes divididos em três grupos. Os dois primeiros grupos eram compostos por dermatologistas com experiência em técnicas dermatoscópicas: o Grupo 1 tinha acesso apenas às imagens, enquanto o Grupo 2 tinha acesso tanto às imagens quanto aos dados clínicos. O Grupo 3 utilizou algoritmos de IA desenvolvidos pelos autores. A especificidade diagnóstica atingiu 82,5% no grupo IA, em comparação com 71,3% e 75,7% nos Grupos 1 e 2, respectivamente.^{3,4}

A IA tem sido constantemente desenvolvida e aprimorada para a dermatologia. Entretanto, concentra-se principalmente em doenças neoplásicas, em virtude de sua alta prevalência e morbidade. Doenças inflamatórias da pele, como a psoríase, estão em estágios iniciais, com aplicações para triagem de lesões, com sensibilidade de até 20% e especificidade de 62% somente com IA.^{3,4} Este artigo de revisão apresenta possíveis aplicações da IA em dermatoses inflamatórias.

Métodos

Realizou-se revisão narrativa de artigos publicados entre 2013 e 2023 nas plataformas de busca Medline e Lilacs, utilizando as seguintes palavras-chave: "AI"; "psoriasis"; "hidradenitis suppurativa"; "atopic dermatitis"; "dermatology", associadas aos operadores booleanos "and" e "or".

Crerios de inclusão para artigos: artigos em português ou inglês; publicados entre 2013 e 2022; estudos observacionais prospectivos ou retrospectivos; revisões sistemáticas e não sistemáticas da literatura; estudos de coorte; ensaios clínicos; que abordassem o tema "IA e Dermatologia".

Crerios de exclusão: relatos de caso, séries de casos, editoriais, opinião de especialistas, revisões, estudos sem textos originais completos com acesso *online*, artigos não escritos em inglês ou português e artigos que, após seleção nos critérios de inclusão e exclusão, apresentassem temas não relacionados à IA e Dermatologia.

Na busca inicial com as palavras-chave descritas acima e termos booleanos, foram encontrados 52 artigos na plataforma Medline e oito na plataforma Lilacs. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram encontrados 43

artigos. Após a aplicação dos critérios, 19 artigos foram selecionados. Vale ressaltar que a aplicação desses critérios foi realizada de modo independente pelos autores deste estudo, incluindo apenas aqueles em que houve consenso para inclusão.

De cada artigo selecionado, os principais dados sobre IA foram selecionados e incluídos na presente revisão.

Inteligência artificial e psoríase

A psoríase é doença inflamatória que afeta 125 milhões de pessoas em todo o mundo. Sua avaliação pode ser realizada por meio do *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), ferramenta validada e mais utilizada em pacientes com psoríase em placas. O PASI é essencial para que o dermatologista tenha um parâmetro numérico da evolução do paciente, especialmente na era dos avanços em imunobiológicos.⁴

Observa-se que o PASI apresenta variação intra- e inter-avaliador significativa, calculado em até 33% dos casos, principalmente em centros universitários onde o paciente não é avaliado pelo mesmo dermatologista. A IA pode auxiliar tanto no diagnóstico e cálculo do PASI quanto na aplicação de protocolos personalizados e na predição da evolução clínica.⁴⁻⁶

O primeiro programa de IA para psoríase foi desenvolvido em 2014 a fim de prever o risco de psoríase em dois bancos de dados genéticos, com 99% de precisão. Posteriormente, programas de *deep learning* (aprendizado profundo) começaram a ser desenvolvidos para calcular o PASI, visando facilitar e padronizar a avaliação. Os programas são desenvolvidos com base na opinião de especialistas na área, e bancos de imagens são utilizados para o treinamento. A IA, então, calcula o escore a partir da análise de imagens, e esse resultado é comparado com a opinião de especialistas. Até o momento, poucos estudos publicados se concentraram em parte do escore PASI e não no valor final.⁷

A primeira avaliação foi realizada por Shrivastava et al., a partir da análise de cada pixel das fotos dos segmentos corporais, classificados como pele ou área da lesão, com precisão de 99%. Entretanto, utilizou apenas 670 imagens para treinamento, o que pode ter gerado resultado pouco confiável. Outros estudos calcularam com precisão as subcategorias do PASI, variando de 93,8% a 48,8%. Há um estudo que avaliou apenas eritema e descamação, com precisões de 78,9% e 88,7%, respectivamente.^{6,8}

Uma publicação recente de 2022 utilizou 705 fotos do tronco para treinamento em rede neural convolucional (CNN, do inglês *convolutional neural network* – um exemplo é demonstrado na figura 1), denominado *Single-Shot PASI*. Posteriormente, o teste foi validado com dez imagens, que foram selecionadas como conjuntos de teste e excluídas dos conjuntos de treinamento. O estudo também comparou a diferença no PASI antes e depois do auxílio da IA (o especialista calculou o PASI e então visualizou o PASI da IA, podendo refazê-lo), mostrando que a IA auxilia na classificação mais homogênea entre os avaliadores. Entretanto, destaca-se que, idealmente, o treinamento deve ser realizado com mais de 10.000 imagens para modelos de aprendizado profundo, mas é possível realizar com menos.⁹

Três artigos recentes obtiveram resultados positivos com a programação para o cálculo do PASI completo: Huang et al.

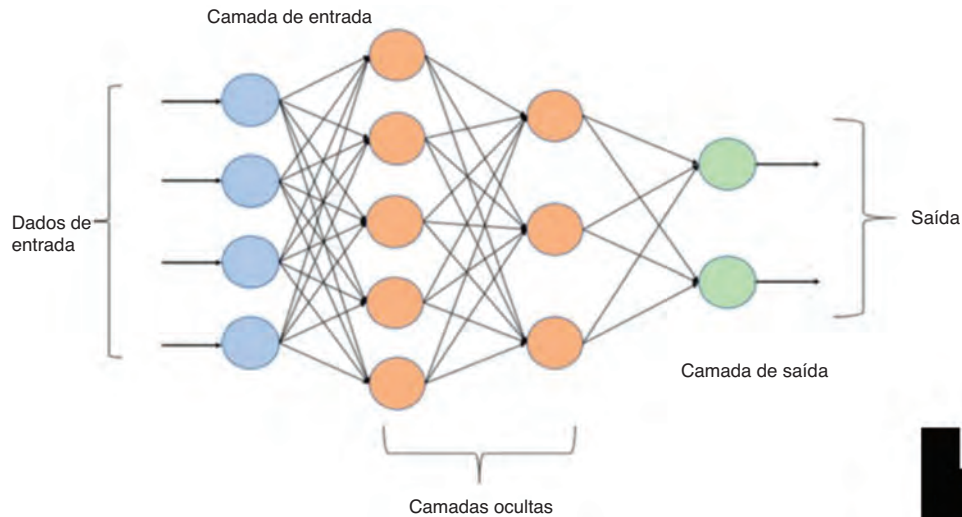


Figura 1 Arquitetura básica do perceptron multicamadas.

utilizaram 1.962 pacientes para treinamento e 405 para validar o teste. O modelo foi comparado com a avaliação de 43 dermatologistas experientes. Por fim, o modelo foi incorporado a um aplicativo no qual os pacientes podiam tirar uma foto de si mesmos para incluir o PASI no prontuário médico.¹⁰

Outro trabalho importante foi realizado por Schaap et al., treinando a CNN com 576 imagens do dorso, 614 dos braços e 541 de pernas, utilizando como base a classificação de especialistas e, em seguida, comparando-as com a avaliação apenas da imagem do tronco por cinco médicos com experiência em PASI. A IA teve desempenho semelhante, com melhor avaliação da superfície corporal, atingindo precisão de 79,4%. Entretanto, a comparação do PASI total não foi avaliada, e comparações de escores mais graves foram excluídas por falta de imagens suficientes para o treinamento.¹¹

Por fim, Fink et al. obtiveram concordância de 0,86 na avaliação de 120 pacientes, comparando a avaliação por IA e por médicos experientes. A concordância permaneceu alta quando a avaliação foi repetida, o que não ocorreu com os médicos. Um estudo anterior na instituição mostrou diferença de 27% no cálculo do PASI. Ao repetir o mesmo paciente após quatro semanas, houve variação de até 33%. As fotos foram capturadas usando o FotoFinder com quatro poses predefinidas, padronizando o método.¹²

Como mencionado, uma limitação importante do aprendizado profundo é a necessidade de grande número de imagens para o treinamento e a validação confiável do método. Além disso, a maioria dos estudos publicados foi realizada com o mesmo grupo étnico, o que os torna pouco aplicáveis em todo o mundo até o momento. Há também limitação na avaliação de áreas curvas, como cotovelos e joelhos, tipicamente afetadas pela psoríase.

Inteligência artificial e dermatite atópica

A dermatite atópica (DA) é a doença inflamatória crônica da pele mais comum no mundo, com impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, na produtividade no trabalho e nos sistemas de saúde, com prevalência mundial

aproximada de 15% a 28%; a DA tem origem multifatorial e fisiopatologia complexa. A Dermatologia já se beneficia da IA em diversas áreas, que se mostrou fundamental como método adjuvante para diagnóstico, classificação da gravidade e personalização do cuidado, bem como adjuvante na definição da terapêutica em dermatoses, incluindo, ainda que de modo incipiente, a DA. Entretanto, poucas publicações na área demonstram potencial para desenvolvimento e pesquisa atualmente.⁶

Estudo realizado por Guimarães et al. em 2021 propôs um algoritmo de IA para análise com base em CNN de imagens tomográficas de pacientes com DA. Na DA, é possível identificar alterações como irregularidade celular, alterações intracelulares, acúmulo perinuclear de mitocôndrias e diversas alterações metabólicas. Apesar do pequeno tamanho amostral, este estudo demonstrou alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DA de acordo com as características de imagem, proporcionando assim um novo método com maior precisão diagnóstica.^{13,14}

Em virtude da origem multifatorial da doença e da correlação de mutações genéticas e alterações no microbioma intestinal como fatores predisponentes para o desenvolvimento de DA, Jiang et al. publicaram um estudo em 2022 no qual descreveram o aprendizado de máquina para prever o risco de desenvolver DA e o perfil fenotípico de acordo com esses fatores. Esse estudo controlado incluiu 161 pacientes e avaliou 35 genes e 50 características microbianas e, com as limitações do estudo, publicou um algoritmo capaz de diferenciar com precisão, com base apenas em dados do transcriptoma e do microbioma, indivíduos saudáveis daqueles afetados pela DA.¹⁵

A DA conta atualmente com escores consolidados na literatura, como o SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*) e o EASI (*Eczema Area and Severity Index*). Entretanto, diversas variáveis dependem dos examinadores no SCORAD, apresentando classificações diferentes nos mesmos pacientes quando aplicados por diferentes dermatologistas experientes. Um estudo realizado por Medela et al. criou um algoritmo de IA capaz de classificar e calcular o SCORAD por meio da interpretação de imagens de pacientes de

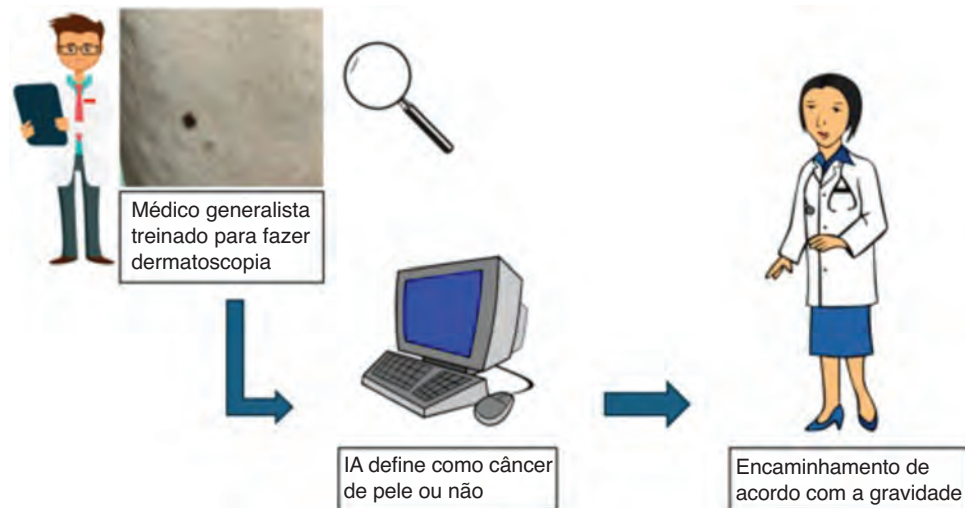


Figura 2 Como a IA pode melhorar o diagnóstico do câncer de pele? – Nevo na perna esquerda de paciente de 50 anos (arquivo UNICAMP).

maneira rápida, objetiva e totalmente automatizada. Esse novo modelo teria impacto tanto na prática clínica, otimizando o tempo de cálculo do SCORAD, a subjetividade nos escores e permitindo a classificação em consultas virtuais, quanto em ensaios clínicos, a ponto de reduzir os vieses de classificação do SCORAD pelos examinadores.¹⁶

Alguns estudos buscaram desenvolver a CNN para automatizar a classificação EASI, desenvolvendo uma IA capaz de mensurar o grau de eritema, pápulas, escoriações e liquenificação por meio da captura de imagens de pacientes. Um estudo realizado em 2021 por Bang et al. capturou 8.000 imagens clínicas de DA sem critérios de qualidade fotográfica, inseriram-nas em quatro plataformas CNN diferentes para o cálculo automatizado do EASI e demonstraram taxas de classificação muito semelhantes às atribuídas pelo dermatologista profissional, demonstrando a eficácia da IA e a possibilidade de sua aplicabilidade clínica.¹⁷

Por fim, destaca-se que o papel da IA ainda é incipiente na DA; no entanto, algoritmos e protótipos publicados, abrangendo métodos para diagnóstico, classificação e, consequentemente, influência na definição terapêutica, têm se mostrado promissores tanto na prática clínica diária quanto em ensaios clínicos e outros estudos científicos.^{15,16}

Inteligência artificial e hidradenite supurativa

A hidradenite supurativa (HS) é doença inflamatória crônica da pele que causa nódulos, abscessos e fístulas nas axilas, virilha e outras áreas de dobras cutâneas. A HS é doença debilitante que pode afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes, com impactos cumulativos ao longo da vida do indivíduo.¹⁸

A IA é uma tecnologia que pode ser utilizada para aprimorar o diagnóstico, o tratamento e o prognóstico da HS, bem como novos métodos diagnósticos (uso de imagens médicas para identificar lesões de HS), desenvolver novos tratamentos (imunoterapia e terapia gênica) ou mesmo na triagem adequada de pacientes, como em um trabalho que utilizou um *chatbot* e os pacientes incluíram seus sintomas; poste-

riormente, eles foram avaliados para um diagnóstico mais preciso.^{18,19}

A IA também pode ser utilizada para aprimorar o prognóstico da HS, prever o risco de complicações e desenvolver programas de reabilitação para pacientes com a doença. Para padronizar a classificação dessa doença, um grupo espanhol testou a IA na avaliação e aplicação do *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System* (IHS4), um escore de gravidade da doença utilizado tanto na prática quanto em estudos clínicos, o que pode significar, além de melhor classificação da doença, poder melhor prever o prognóstico e o melhor tratamento a ser instituído no melhor estágio da doença. O trabalho ainda demonstra que o modelo de IA utilizado apresentou resultados comparáveis à avaliação clínica de especialistas, de acordo com os consensos e padrões já estudados na literatura, exemplificando um modelo de desempenho de IA aplicável à rotina do dermatologista que trata de HS.²⁰

Inteligência artificial e outras dermatoses

Os primeiros estudos sobre IA na Dermatologia concentraram-se no diagnóstico de neoplasias, especialmente melanoma, em virtude da facilidade de padronização das imagens, obtendo precisão equivalente à do dermatologista. Como justificativa, pode ser utilizada em teleconsultas para melhorar o acesso do paciente a cuidados especializados.

Cerca de metade das consultas relacionadas à pele ocorre com não dermatologistas, que carecem de treinamento especializado. Ao comparar o diagnóstico de IA com o do médico da atenção primária, a IA apresentou melhor desempenho. Em 2016, o primeiro programa diagnosticou melanoma utilizando 170 imagens de melanoma e 170 de nevos com sensibilidade e especificidade de aproximadamente 0,8. Somente em 2017, com o uso da CNN, foi possível realizar o diagnóstico diferencial entre melanoma e nevo benigno e tumores epiteliais e ceratose seborreica. Em estudos, o desempenho da CNN é comparável ao de um der-

Tabela 1 Resumo dos principais avanços em inteligência artificial na Dermatologia

Subtópico	Autores	Dados-chave
IA e psoríase	Shrivastava S, et al.	Análise de IA de fotos de segmentos corporais para psoríase com 99% de precisão. O estudo utilizou 670 imagens para treinamento.
	Huang J, et al.	Modelo de aprendizado profundo para cálculo do PASI usando 1.962 pacientes para treinamento e 405 para validação. Precisão alcançada.
	Schaap T, et al.	A CNN treinou com 576 imagens do dorso, 614 dos braços e 541 das pernas, alcançando 79,4% de precisão na avaliação da área da superfície corporal.
	Fink C, et al.	Concordância de IA de 0,86 na avaliação PASI de 120 pacientes. Alta concordância com médicos experientes. Excluídas áreas curvas do corpo e áreas cobertas por pelos.
IA e DA	Guimarães TA, et al.	Algoritmo de IA para análise baseada em CNN de imagens de tomografia multifóton para dermatite atópica. Alta sensibilidade e especificidade para diagnóstico.
	Jiang Q, et al.	Aprendizado de máquina para prever o risco de desenvolver dermatite atópica com base em 35 genes e 50 características microbianas. Diferenciação precisa da DA.
	Medela A, et al.	Algoritmo de IA para classificação SCORAD automatizada a partir de imagens de pacientes. Otimiza o tempo de cálculo e reduz a subjetividade.
	Bang Y, et al.	Cálculo EASI automatizado usando CNN com 8.000 imagens clínicas. Taxas de classificação semelhantes às de dermatologistas profissionais.
IA e HS	Hernández I, et al.	O AIHS4 utiliza o Legit.Health-IHS4net baseado na arquitetura YOLOv5. Avalia a gravidade da HS com desempenho comparável ao de médicos especialistas. Reduz a variabilidade entre observadores.
	Wiala A, et al.	Utiliza CNN para classificação da gravidade da HS. O conjunto de dados inclui 7.675 imagens. Precisão geral de predição de 78% e precisão de classificação IHS4 de 72%. O algoritmo U-NET localiza lesões com precisão de 88,1% em pixels.
	Crovella S, et al.	Integra IA para diagnóstico precoce de HS usando algoritmos de aprendizado de máquina e aprendizado profundo para análise de imagens. Reconhece padrões sutis e aborda desafios, como privacidade de dados.
IA e outras dermatoses	Young AT, et al.	Revisão de aplicações de IA na Dermatologia, incluindo triagem por telemedicina e dermatopatologia. Destaca o desempenho das CNN no diagnóstico de lesões melanocíticas e o papel da IA nos cálculos do PASI, no manejo de HS e no diagnóstico de onicomicose.

CNN, rede neural convolucional; DA, dermatite atópica; EASI, *Eczema Area and Severity Index*; HS, hidradenite supurativa; IA, inteligência artificial; PASI, *Psoriasis Area and Severity Index*; SCORAD, *SCORing Atopic Dermatitis*.

matologista experiente, ou até melhor.^{3,4} Com o uso da IA, é possível acelerar o diagnóstico de câncer de pele por clínicos gerais, após o treinamento no uso da dermatoscopia, para que o encaminhamento seja tão rápido quanto a gravidade exigir (fig. 2).

O uso da IA em histopatologia também é possível; há bom desempenho relatado nos diagnósticos de carcinoma basocelular, próstata e neoplasias de mama. É possível aumentar a precisão em até 78%, principalmente se a análise molecular for utilizada para o treinamento. O método analisa cada pixel da imagem como maligno ou não de maneira binária. Uma vantagem significativa seria o acesso ao diagnóstico em locais sem dermatopatologista.^{1,2}

É essencial destacar que a maioria dos modelos foi criada na Europa e no Leste Asiático, com limitações importantes para uso também em outras populações. Outro fator crítico é que o dermatologista analisa outros fatores para considerar a malignidade no diagnóstico de melanoma, enquanto a IA não consegue, levando a mais resultados falso-positivos. O uso da IA também requer a padronização de fotos com qualidade e boa iluminação, algo difícil de obter em larga escala. Além disso, não há estudos com experiência na prática clínica ou com lesões mais raras, como o melanoma amelanótico. O dermatologista diagnostica mais de 2.000 doenças de pele, enquanto o algoritmo foi treinado para até 757 doenças, com classificação binária como maligna vs.

benigna. Ele não apresenta bom desempenho quando usado para diferenciar diagnósticos.¹⁻³

Conclusão

A integração da IA na Dermatologia ocorrerá à medida que a pesquisa avança. Com a perspectiva de aumentar a precisão do diagnóstico e do seguimento, além da disponibilidade de diagnósticos especializados para câncer de pele e doenças inflamatórias da pele, a IA pode ajudar a acelerar o acesso do paciente ao tratamento, especialmente em locais em que dermatologistas não são facilmente acessíveis. A necessidade de um grande conjunto de dados para o treinamento de algoritmos ainda é a principal dificuldade para validação; porém, evidências sólidas com alta precisão foram demonstradas. Outro destaque importante é que a maioria dos algoritmos é treinada com indivíduos de pele branca e asiática, o que limita a aplicação em populações mestiças, como a brasileira. Pesquisas futuras serão cruciais para superar essas barreiras e explorar todo o potencial da IA na Dermatologia (tabela 1).

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Dimitri Luz Felipe da Silva: Elaboração e redação do manuscrito.

Rafael Rubinho: Elaboração e redação do manuscrito.

Ariany Denofre: Elaboração e redação do manuscrito.

Sandra Avila: Revisão do manuscrito.

Renata Ferreira Magalhaes: Revisão e aprovação final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Editor

Sílvio Alencar Marques.

Referências

- Young AT, Xiong M, Pfau J, Keiser MJ, Wei ML. Artificial intelligence in dermatology: a primer. *J Invest Dermatol*. 2020;140:1504–12.
- Giavina M, Santos AP, Cordioli E. The majority of skin lesions in pediatric primary care attention could be managed by Teledermatology. *PLoS One*. 2019;14:e0225479.
- Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, Toberer F, Buhl T, Blum A, et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol*. 2018;29:1836–42.
- Hogarty DT, Su JC, Phan K, Attia M, Hossny M, Nahavandi S, et al. Artificial intelligence in dermatology – where we are and the way to the future: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21:41–7.
- Du-Harpur X, Watt FM, Luscombe NM, Lynch MD. What is AI? Applications of artificial intelligence to dermatology. *Br J Dermatol*. 2020;183:423–30.
- Patel S, Wang JV, Motaparthy K, Lee JB. Artificial intelligence in dermatology for the clinician. *Clin Dermatol*. 2021;39:667–72.
- Rundle CW, Hollingsworth P, Dellavalle RP. Artificial intelligence in dermatology. *Clin Dermatol*. 2021;39:657–66.
- Shrivastava VK, Londhe ND, Sonawane RS, Suri JS. A novel and robust Bayesian approach for segmentation of psoriasis lesions and its risk stratification. *Comput Methods Programs Biomed*. 2017;150:9–22.
- Schaap MJ, Cardozo NJ, Patel A, de Jong EMGJ, van Ginneken B, Seyger MMB. Image-based automated psoriasis area severity index scoring by Convolutional Neural Networks. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:68–75.
- Okamoto T, Kawai M, Ogawa Y, Shimada S, Kawamura T. Artificial intelligence for the automated single-shot assessment of psoriasis severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:2512–5.
- Huang K, Wu X, Li Y, Lv C, Yan Y, Wu Z, et al. Artificial intelligence-based psoriasis severity assessment: real-world study and application. *J Med Internet Res*. 2023;25:e44932.
- Fink C, Alt C, Uhlmann L, Klose C, Enk A, Haenssle HA. Precision and reproducibility of automated computer-guided psoriasis area and severity index measurements in comparison with trained physicians. *Br J Dermatol*. 2019;180:390–6.
- Guo P, Luo Y, Mai G, Zhang M, Wang G, Zhao M, et al. Gene expression profile based classification models of psoriasis. *Genomics*. 2014;103:48–55.
- Guimarães P, Batista A, Zieger M, Kaatz M, Koenig K. Artificial intelligence in multiphoton tomography: atopic dermatitis diagnosis. *Sci Rep*. 2020;10:7968.
- Jiang Z, Li J, Kong N, Kim JH, Kim BS, Lee MJ, et al. Accurate diagnosis of atopic dermatitis by combining transcriptome and microbiota data with supervised machine learning. *Sci Rep*. 2022;12:290.
- Medela A, Mac Carthy T, Aguilar Robles SA, Chiesa-Estomba CM, Grimalt R. Automatic SCORing of atopic dermatitis using deep learning: a pilot study. *JID Innov*. 2022;2:100107.
- Hwan Bang C, Yoon JW, Ryu JY, Chun JH, Han JH, Lee YB, et al. Automated severity scoring of atopic dermatitis patients by a deep neural network. *Sci Rep*. 2021;11:6049.
- Wiala A, Ranjan R, Schnidar H, Rappersberger K, Posch C. Automated classification of hidradenitis suppurativa disease severity by convolutional neural network analyses using calibrated clinical images. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38:576–82.
- Crovella S, Suleman M, Tricarico PM, Al-Khuzaei S, Moltrasio C, Elomri A, et al. Harnessing artificial intelligence for advancing early diagnosis in hidradenitis suppurativa. *Ital J Dermatol Venereol*. 2024;159:43–9.
- Montilla IH, Medela A, Mac Carthy T, Aguilar A, Gómez Tejerina P, Sueiro AV, et al. Automatic International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (AIHS4): a novel tool to assess the severity of hidradenitis suppurativa using artificial intelligence. *Skin Res Technol*. 2023;29:e13357.



CARTAS - CASO INVESTIGAÇÃO

Perfil epidemiológico e principais alérgenos identificados em casos de queilite alérgica de contato ☆☆☆



Prezador Editor,

As queilites alérgicas de contato (QAC) são reações inflamatórias nos lábios, decorrentes de reação de hipersensibilidade tipo 4.¹ Podem ocorrer isoladamente ou associadas a eczema perioral, estomatite, dermatite de contato, dermatite atópica e outras doenças.^{1,2} Dentre as principais etiologias descritas estão: instrumentos musicais, produtos de higiene (como creme dental e bastão labial), cosméticos (aplicados na face ou em outras áreas), medicamentos tópicos, materiais odontológicos ou alérgenos alimentares.³

Foram selecionados os pacientes provenientes dos ambulatórios de um serviço público e um privado com suspeita de QAC, com comprometimento exclusivo dos lábios, atendidos entre janeiro de 2018 e agosto de 2024. Os alérgenos utilizados nos testes foram os presentes nas baterias padrão brasileira (FDA Allergenic/RJ/Brasil), série capilar e latino-americana (IPI Asac-SP/Brasil, composta pelas substâncias presentes na série padrão acrescida de galato de propila, disperse blue, dialquil tiureia, metilisotiazolinona (MI), butirato de hidrocortisona, fragrância mix 2, cocoamidopropilbetaina, metildibromo glutaronitrilo [MDBGN], IPPD, sesquiterpeno lactona mix, própolis, budesonida, acetato de hidrocortisona, liral, resina toluenossulfonamida-formaldeído, diazolinidil ureia e imidazolinidil ureia) além de alérgenos selecionados na literatura comuns para dermatite alérgica de contato (DAC) nessa localização (manipulação magistral). As leituras foram realizadas em 48 e 96 horas, de acordo com critérios já estabelecidos.

Foram realizados 736 testes de contato no serviço público e 250 no setor privado no período analisado, com total de 986 testes. Destes, foram selecionados aqueles com lesões

exclusivamente em lábios. Assim, foram oito casos (1%) do serviço público e 13 (5,2%) do privado, com total de 21 casos (2,1%). As idades dos pacientes variaram entre 18 e 78 anos, com média de 35 anos. A maior frequência foi de pacientes do sexo feminino (76%). O tempo médio de surgimento da doença até a realização do teste de contato foi de 12 meses. A substância de maior frequência nos testes foi fragrância mix 1 (FM1, 14,6%), como demonstrado na tabela 1.

Foram avaliados 21 casos suspeitos de QAC, com lesões exclusivamente dos lábios (2,1%) entre os submetidos aos testes de contato, mostrando baixa frequência da dermatose nessa localização, o que está de acordo com resultados da literatura, que mostram frequência de 1% a 3,4%.⁴ A média de idade dos pacientes foi de 35 anos, variando entre 18 e 78 anos, semelhante a de alguns estudos, que mostraram idades entre 41 e 47 anos. O grupo foi composto em sua maioria por mulheres (16/76%), dado compatível com outros trabalhos, possivelmente pelo maior uso de cosméticos por essa população.^{4,5} Os alérgenos mais comuns observados foram as fragrâncias, respectivamente FM1 (9/14,6%) e FM2 (3/4,8%), presentes em cremes dentais, medicamentos tópicos, cosméticos labiais e perfumes. Sua relevância para os casos de queilite na literatura variou entre 5,4% e 38%, compatível com o achado neste estudo.^{6,7} O bálsamo do Peru, também considerado marcador de alergia a fragrâncias, foi positivo em um caso (1,5%), que estava associado à positividade ao citrônella (1,5%). A cocoamidopropilbetaina (CAPB) foi positiva em três casos (4,8%) (figs. 1 e 2). CAPB é um alérgeno comum para os lábios, classificado como surfactante, muitas vezes diluído no óleo de hortelã, ingrediente comum nos cremes dentais.⁸ Os galatos são antioxidantes presentes em cosméticos, medicamentos tópicos e alimentos e comumente empregados nos batons labiais; foram positivos em cinco casos (8,2%) neste estudo, prevalência menor do que os 36% encontrada no estudo de Loidi-Pascual et al.⁴ O MDBGN é um conservante utilizado em sabonetes líquidos, xampus, hidratantes, géis vaginais, lenços removedores de maquiagem, colas, adesivos, absorventes higiênicos e medicamentos tópicos; foi positivo em 6,6% dos casos e esteve relacionado em nossos pacientes ao uso de hidratante labial.^{5,7} Já o própolis é um alérgeno pouco comum para os lábios e geralmente presente como contaminante na cera de abelhas, componente comum nos *balms* e batons, tendo sido observado em um caso (1,5%), mas o estudo de Nyman et al. mostrou 19% de frequência entre 95 pacientes com suspeita de queilite de contato, DC da face e região perioral.⁵ Alguns conservantes, como parabenos, diazolinidil

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501170>

☆ Como citar este artigo: Souza BCM, Ferrero LB, Hafner MFS, Lazarini R. Epidemiological profile and main allergens identified in cases of allergic contact cheilitis between 2018 and 2024. *An Bras Dermatol.* 2025;100:501170.

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



Figura 1 Paciente com queilite alérgica de contato (QAC) em lábio com sensibilidade ao cocoamidopropilbetaína (CAPB). À esquerda: paciente na primeira consulta. À direita: paciente após suspensão do contato com CAPB.



Figura 2 Teste de contato em dorso com positividade ao cocoamidopropilbetaína (CAPB) para o paciente com queilite alérgica de contato (QAC) em lábio.

ureia e butil-hidroxitolueno (BHT), são utilizados principalmente em medicamentos tópicos e considerados o segundo grupo de alérgenos mais presentes nos cosméticos após as

fragrâncias, com prevalências de até 32%.⁷ Entre os casos avaliados, foram positivos em um caso cada (1,5%). O shella-lac ou lacca é uma resina natural proveniente de um inseto (*Laccifer lacca*), utilizada nas indústrias de alimentos, medicamentos e cosméticos por suas características emolientes e formadoras de película e encontrada em *sprays* de cabelo, loções, xampus, delineadores, rímel, esmaltes, batons e fragrâncias; foi positivo em um caso (1,5%) e estava relacionado ao uso de batom.³ Por fim, a benzofenona-3 é um componente de filtro solares, também presente em outros cosméticos com a função de proteção do produto contra a deterioração pela ação da radiação ultravioleta; dentre os pacientes do estudo, foi positiva em um caso (1,5%), relacionado ao uso de brilho labial.

Apesar de a literatura descrever metais (p. ex., sulfato de níquel e bicromato de potássio) e fármacos (p. ex., neomicina) como alérgenos frequentemente implicados na queilite de contato, esses achados não foram evidenciados no presente estudo, provavelmente por se tratar de amostra pequena.⁹

Embora os testes de contato deste estudo não tenham sido realizados com os produtos utilizados pelos pacientes, conforme preconizado em alguns estudos, foi realizada anamnese detalhada com o objetivo de garantir que os alérgenos aos quais os pacientes estavam expostos fossem incluídos na bateria de testes aplicada.⁹ Embora os pacientes sejam orientados a levar os produtos suspeitos no dia do teste, existe uma baixa adesão ao procedimento, muitas vezes com alegações de esquecimento ou inexistência do produto no momento do exame.

Apesar de o grupo ter estudado um pequeno número de pacientes, o trabalho demonstra a importância dos testes de contato nos casos de queilite, de modo a estabelecer o diagnóstico de dermatite alérgica de contato, assim como os agentes causadores mais prevalentes.⁹

Tabela 1 Distribuição das substâncias positivas nos testes de contato nos casos de dermatite alérgica de contato (DAC) dos lábios

Substância	Número de reações	Porcentagem (%)
Fragrância mix 1	9	14,60%
Galatos	5	8,20%
MDBGN	4	6,60%
Fragrância mix 2	3	4,80%
CAPB	3	4,80%
Paladato de sódio	3	4,80%
Própolis	3	4,80%
Carba mix	2	3,30%
Butilfenol-p-terciário	2	3,30%
Aldeído cinâmico	2	3,30%
Lanolina	1	1,50%
Bálsamo do Peru	1	1,50%
Parabenos	1	1,50%
Diazolidinil ureia	1	1,50%
Shellac	1	1,50%
Liral	1	1,50%
Sesquiterpeno lactona mix	1	1,50%
Eugenol	1	1,50%
Dimeticona	1	1,50%
Hidrocortisona	1	1,50%
Benzil álcool	1	1,50%
Cloroxilenol	1	1,50%
Formaldeído	1	1,50%
Benzofenona 3	1	1,50%
BHT	1	1,50%
Propilenoglicol	1	1,50%
MI	1	1,50%
Cinamato de benzila	1	1,50%
Citronelol	1	1,50%
Total	62	100%

*Alguns pacientes tiveram mais de um teste positivo.

BHT, butil-hidroxitolueno; CAPB, cocamidopropilbetaina; MDBGN, metildibromoglutaronitrila; MI, metilisotiazolinona.

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Bruna Cavaleiro de Macedo Souza: Análise estatística; 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.

Laiza Bertolucci Ferrero: Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Mariana de Figueiredo Silva Hafner: Análise estatística; 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.

Rosana Lazzarini: Análise estatística; 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.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Tramontana M, Hansel K, Bianchi L, Sensini C, Malatesta N, Stingeni L. Advancing the understanding of allergic contact dermatitis: from pathophysiology to novel therapeutic approaches. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1184289.
2. Melchers RC, Quint KD, van Zuuren EJ. Contact allergy to a shellac-containing mouthguard. *Contact Dermatitis*. 2022;86:554–6.
3. Rosmaninho I, Moreira A, da Silva JPM. Contact dermatitis: Literature review. *Rev Port Imunoalergologia*. 2016;24:197–209.
4. Loidi-Pascual L, Hervella-Garcés M, Larrea-García M, Santesteban-Muruzábal R, Agulló-Pérez A, Yanguas-Bayona I. Lip eczema. Experience in the Contact Dermatitis Unit of a Spanish tertiary hospital. *An Sist Sanit Navar*. 2015;38:409–16.
5. Nyman GSA, Tang M, Inerot A, Osmanovic A, Malmberg P, Hagvall L. Contact allergy to beeswax and propolis among patients with cheilitis or facial dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2019;81:110–6.
6. Francalanci S, Sertoli A, Giorgini S, Pigatto P, Santucci B, Valsecchi R. Multicentre study of allergic contact cheilitis from toothpastes. *Contact Dermatitis*. 2000;43:216–22.
7. Rocha VB. Prevalência de alérgenos nos produtos dermatológicos brasileiros [Dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2014. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/BUBD-9VZK3E>.
8. Van Baelen A, Kerre S, Goossens A. Allergic contact cheilitis and hand dermatitis caused by a toothpaste. *Contact Dermatitis*. 2016;74:187–9.
9. Narayanan D, Rogge M. Cheilitis: A diagnostic algorithm and review of underlying etiologies. *Dermatitis*. 2024;35:431–42.

Bruna Cavaleiro de Macedo Souza ^{a,*},
Laiza Bertolucci Ferrero ^b,
Mariana de Figueiredo Silva Hafner ^a
e Rosana Lazzarini ^b

^a *Clinica de Dermatologia, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

^b *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 11 de dezembro de 2024; aceito em 21 de fevereiro de 2025



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE DERMATOLOGIA

Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br



CARTAS - INVESTIGAÇÃO

Expressão do receptor de hidrocarboneto arílico (AhR) na pele com melasma facial em comparação com pele sã perilesional ☆☆☆



Prezado Editor,

Melasma é hipermelanose crônica, adquirida, com maior prevalência em mulheres adultas e de fototipos intermediários (III a V), especialmente em países intertropicais, como os do Oriente Médio, Índia e América Latina.^{1,2}

Na última década, evidenciou-se aumento da sua prevalência no Brasil.³ Um estudo que avaliou o volume de pesquisas na plataforma Google demonstrou aumento mundial de 54,4% do interesse pelo tema desde o ano 2000, havendo associação com a insolação do país, taxa de uso de contraceptivo oral e de emissão de gás carbônico.⁴

Receptor de hidrocarboneto arílico (AhR) é proteína citoplasmática que, quando ativada, sofre translocação nuclear e atua como fator de transcrição regulador para a resposta a estímulos ambientais e manutenção da homeostase celular. Expressa-se em vários tipos de células da pele, incluindo queratinócitos, melanócitos, fibroblastos, ductos sudoríparos e folículo piloso, participando de processos como proliferação celular, diferenciação, apoptose, inflamação e pigmentação.^{5,6}

AhR pode ser ativado por bifenilos policlorados, dioxinas ou outros hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP) presentes na poluição ambiental, além de metabólitos endógenos induzidos pela radiação ultravioleta. AhR ativado regula positivamente enzimas envolvidas na depuração de xenobióticos (como CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, UGT1A6). A atividade dessas enzimas resulta na produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), que induzem p38, o que aumenta a atividade do MITF (*Microphthalmia-Associated*

Transcription Factor), regulando a expressão da tirosinase nos melanócitos.⁵⁻⁷

A poluição do ar desempenha papel importante no envelhecimento extrínseco. De maneira sinérgica com a exposição solar e fatores genéticos, pode ser fator de risco para o desencadeamento e a manutenção da pigmentação do melasma, em decorrência da penetração cutânea de HAP e ativação do AhR.⁸ Como, até o momento, nenhum estudo avaliou o papel do AhR no melasma, conduzimos uma investigação para comparar sua ativação diferencial no melasma e pele sã adjacente.

Após aprovação do Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp (nº 6.590.628), 20 mulheres adultas com melasma facial sem tratamento há mais de 30 dias foram submetidas a duas biopsias de pele (3 mm): um da pele com melasma facial e outro da pele clinicamente sã, adjacente, distante até 2 cm do limite da lesão.

Após fixação em parafina, os 40 espécimes foram corados para Hematoxilina & eosina e submetidos à imuno-histoquímica (DAB) para Ki67 (clone MIB1, Dako, M7240, Glostrup, Denmark – 1/50), e para AhR (clone EPR7119(N)(2), ab190797, Abcam, Cambridge - MA – 1/100). Todas as reações de imuno-histoquímica foram realizadas manualmente, validadas nos tecidos indicados pelas bulas dos anticorpos e titulados até a menor concentração para evitar marcação de fundo (Material Suplementar).

O desfecho principal foi o número de núcleos epidérmicos marcados por campo de 400×, analisados cegamente em relação à topografia (melasma ou pele sã); toda a amostra de epiderme foi avaliada e contabilizada em todos os participantes. Foram ainda avaliadas as marcações das unidades pilossebáceas. A espessura da epiderme viável foi avaliada a partir de três medidas em áreas interfoliculares. A taxa de proliferação epidérmica foi calculada pelo escore HSCORE da marcação nuclear do Ki67. O HSCORE é método semi-quantitativo para avaliar a expressão imuno-histoquímica de proteínas no núcleo celular. Ele pondera a porcentagem de células marcadas e a intensidade da coloração (0 ausente, 1+ fraca, 2+ moderada, 3+ forte).⁹

As variáveis foram comparadas entre as topografias utilizando modelo linear de efeitos mistos, e a significância definida como $p < 0,05$. O tamanho da amostra foi baseado na expectativa de diferença entre as topografias de mais de 10% das expressões entre as peles amostradas (alfa 0,05 e beta 0,2).

Os dados clínicos e demográficos da amostra estão apresentados na tabela 1, e nenhuma participante era

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501181>

☆ Como citar este artigo: da Silva CN, Grassi TF, Miot HA, Espósito ACC. Expression of the aryl hydrocarbon receptor (AhR) in facial melasma skin compared to healthy perilesional skin. *An Bras Dermatol*. 2025;100:501181.

☆☆ Trabalho realizado no Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil.

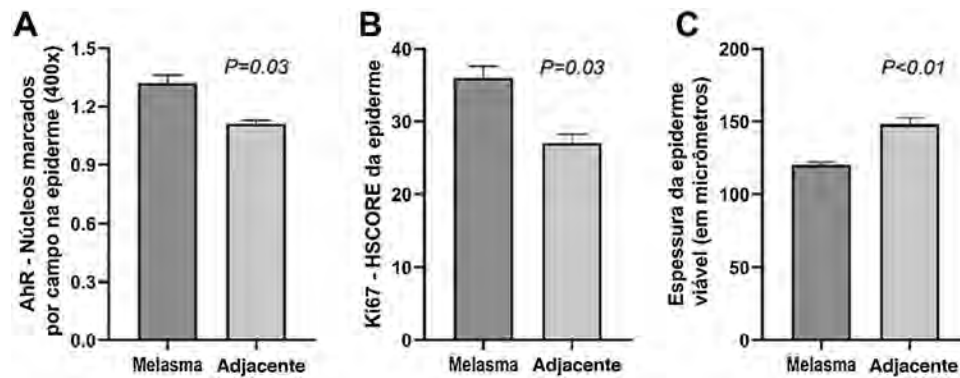


Figura 1 Gráficos comparativo da expressão nuclear do AhR na epiderme (A), do escore de Ki67 (B) e da espessura do epitélio (C) com melasma e da pele sã adjacente (n = 20).

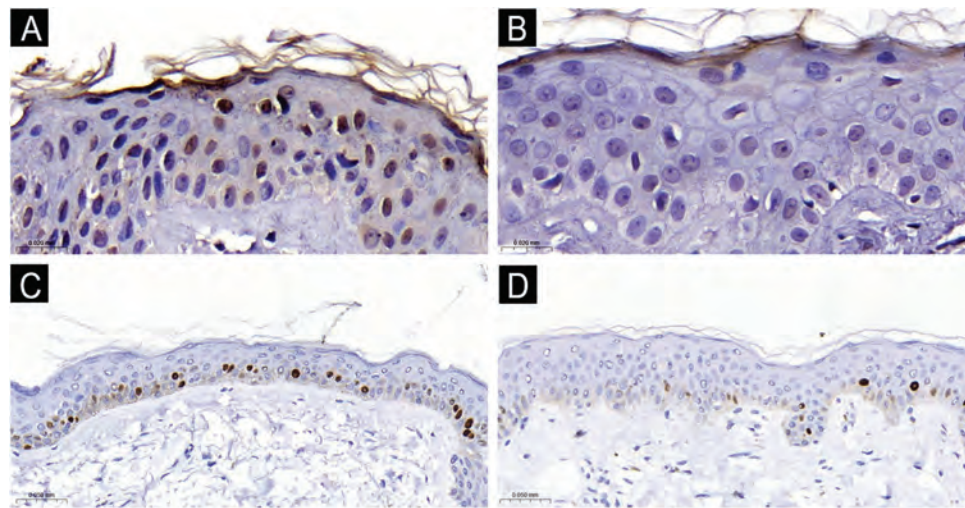


Figura 2 Expressão nuclear epidérmica do AhR (1000×): (A) Melasma. (B) Pele adjacente. Expressão nuclear epidérmica do Ki67 (400×): (C) Melasma. (D) Pele adjacente.

Tabela 1 Principais informações clínicas e demográficas das participantes (n = 20 mulheres)

Variáveis	Valores
Idade (anos), média (DP)	44,9 (9,2)
Fototipo, n (%)	
II	8 (40%)
III	5 (25%)
IV-V	7 (35%)
Histórico de gestação, n (%)	
Nunca	3 (15%)
1-2	11 (55%)
3 ou mais	6 (30%)
Uso de contraceptivo oral, n (%)	1 (5%)
Exposição solar diária, n (%)	7 (35%)
Antecedente familiar de melasma, n (%)	15 (75%)
Idade de início do melasma, média (DP)	33,3 (10,8)
mMASI, média (DP)	4,0 (2,4)

mMASI, Modified Melasma Area and Severity Index.

fumante. A marcação imuno-histoquímica (figs. 1 e 2) revelou maior expressão nuclear do AhR na epiderme do melasma em comparação com a pele sã adjacente (1,3 vs. 1,1 núcleos/campo; $p=0,03$). Não houve marcação citoplasmática do AhR na epiderme. Nas unidades pilosebáceas houve marcação tanto nuclear quanto citoplasmática (fig. 3), mais frequente no melasma que na pele sã adjacente (70% vs. 30%; $p=0,03$). Houve marcação nos ductos das glândulas sudoríparas ecrinas em ambas as topografias ($p>0,9$).

A epiderme com melasma (figs. 1 e 2) apresentou menor espessura do epitélio (187 vs. 207 μm ; $p<0,01$), porém maior taxa de proliferação (HSCORE 36 vs. 27; $p=0,02$). Não houve correlação entre o HSCORE, mMASI, espessura da epiderme e a expressão epitelial do AhR ($p>0,3$).

A maior expressão de AhR na epiderme e unidades pilosebáceas no melasma pode indicar a participação de estímulos ambientais (especialmente poluição) na sua patogênese, e subsidiar a maior prevalência de melasma em centros urbanos. Além disso, a luz ultravioleta, principalmente UVB, e a exposição à luz visível geram formilindolo-(3,2-b)-carbazol, que é ligante de alta afinidade e ativador endógeno da transcrição do AhR,

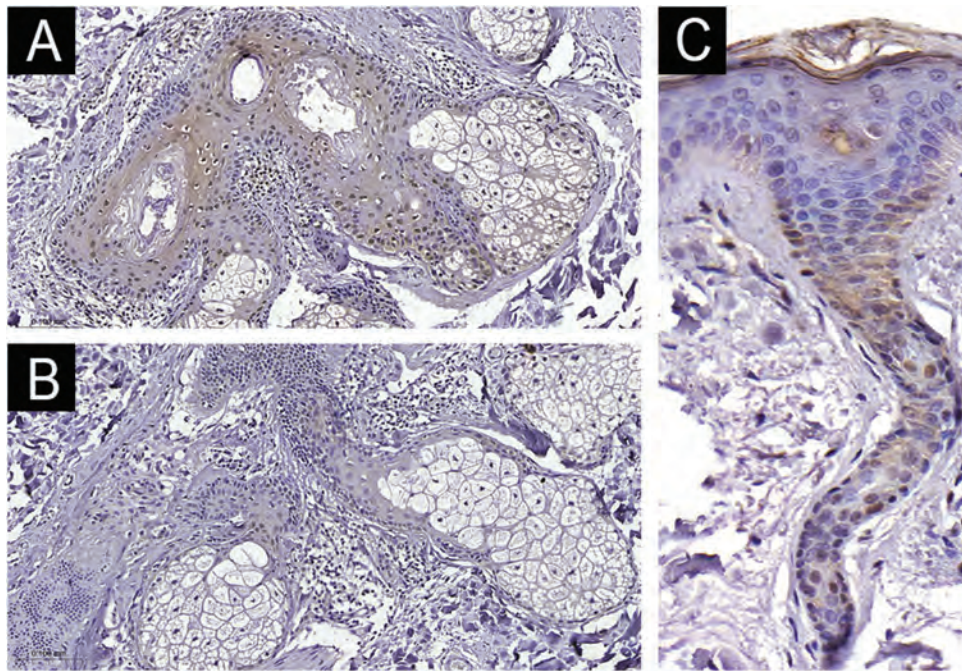


Figura 3 Expressão do AhR no folículo pilosebáceo (200×). (A) Melasma. (B) Pele adjacente. (C) Expressão do AhR nos ductos das glândulas sudoríparas écrinas (400×).

reforçando a ação sinérgica da radiação solar aos poluentes atmosféricos.¹⁰

Poluentes microparticulados penetram na pele por vias intracelulares, intercelulares e pelos folículos pilosos e glândulas sudoríparas. No melasma, há prejuízo da barreira cutânea e redução da espessura do epitélio, em comparação com a pele adjacente, o que pode favorecer a permeação de poluentes.² As ERO geradas pela ativação do AhR contribuem para danos oxidativos da epiderme e derme superior. Esse microambiente inflamatório acelera a degradação de colágeno e secreção de mediadores inflamatórios que podem induzir a melanogênese persistente.^{2,5,7}

A ativação do AhR pode mediar a melanogênese por via canônica ou não canônica. Na via canônica, após a ativação, AhR transloca-se para o núcleo, onde interage com o parceiro de heterodimerização ARNT (*Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator*), formando um complexo que se liga a elementos de resposta específicos no DNA, como o elemento de resposta a xenobióticos. Isso resulta na transcrição de genes como *CYP1A1* e *B1*, que influenciam a síntese de melanina. Já a via não canônica envolve interações diretas ou indiretas do AhR com proteínas sinalizadoras, independentemente de ARNT, incluindo ativação de quinases intracelulares e vias como MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*). Essas vias podem promover a expressão de fatores pró-melanogênicos, como o MITF, que induzem a síntese de melanina.^{5-8,11} Entretanto, tais vias melanogênicas foram demonstradas em culturas de células e modelos murinos, e nosso experimento foi baseado em imuno-histoquímica de tecido parafinado de dermatose pigmentar.

Além da hipertrofia melanocítica, melasma apresenta alterações estruturais de toda a epiderme, derme superior e função de barreira. As taxas aumentadas de replicação celular com menor espessura do epitélio podem refletir o intenso

trânsito celular induzido por fatores de crescimento e inflamatórios da derme superior, estruturalmente comprometida na doença. Fenômeno similar ocorre no epitélio atrófico do fotoenvelhecimento.^{2,12}

As principais limitações do estudo residem na amostra modesta, marcação diferencial discreta, incluir apenas mulheres e não haver um estudo funcional das vias ativadas pelo AhR. Ainda, o uso de imuno-histoquímica manual em anticorpo experimental pode ser considerado uma limitação. Estudos posteriores devem explorar o efeito do bloqueio do AhR na supressão da melanogênese e do envelhecimento cutâneo, assim como investigar possíveis estímulos melanogênicos oriundos das glândulas sebáceas no melasma.¹³

Concluindo, evidenciou-se maior expressão do AhR epidérmico e nas unidades pilosebáceas da pele com melasma em comparação com a adjacente, sugerindo participação na sua patogênese. A epiderme do melasma mostrou, ainda, menor espessura com maior taxa de replicação.

Suporte financeiro

Prêmio de Pesquisa – Exposome Grant 2022 Vichy.

Contribuição dos autores

Carolina Nunhez da Silva: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; redação do artigo; revisão crítica de literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Tony Fernando Grassi: Análise e interpretação dos dados; redação do artigo; objenção dos dados; 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.

Ana Cláudia Cavalcante Espósito: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; redação do artigo; revisão crítica de literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Apêndice. Material suplementar

Pode consultar o material suplementar para este artigo na sua versão eletrônica disponível em <https://doi.org/10.1016/j.abdp.2025.501181>.

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade.

Referências

- Dias MO, Minagawa FH, Teixeira de Abreu AF, Barbosa MMC, de Amorim RP, Espósito ACC, et al. Prevalence of facial melasma among adult women in a multiracial population. *Int J Dermatol*. 2024;63:e89–91.
- Espósito ACC, Cassiano DP, da Silva CN, Lima PB, Dias JAF, Hassun K, et al. Update on melasma-part I: pathogenesis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12:1967–88.
- Miguel LMZ, Jorge MFS, Rocha B, Miot HA. Incidence of skin diseases diagnosed in a public institution: comparison between 2003 and 2014. *An Bras Dermatol*. 2017;92:423–5.
- Espósito MCC, Espósito ACC, Lemos FK, Jorge MFS, D'Elia MPB, Miot HA. Melasma: trends in worldwide Internet searches (2000–2019). *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2022;88:675–7.
- Jux B, Kadow S, Luecke S, Rannug A, Krutmann J, Esser C. The aryl hydrocarbon receptor mediates UVB radiation-induced skin tanning. *J Invest Dermatol*. 2011;131:203–10.
- Nakamura M, Ueda Y, Hayashi M, Kato H, Furuhashi T, Morita A. Tobacco smoke-induced skin pigmentation is mediated by the aryl hydrocarbon receptor. *Exp Dermatol*. 2013;22:556–8.
- Nakamura M, Morita A, Seite S, Haarmann-Stemmann T, Grether-Beck S, Krutmann J. Environment-induced lentigines: formation of solar lentigines beyond ultraviolet radiation. *Exp Dermatol*. 2015;24:407–11.
- Chan TK, Bramono D, Bourokba N, Krishna V, Wang ST, Neo BH, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons regulate the pigmentation pathway and induce DNA damage responses in keratinocytes, a process driven by systemic immunity. *J Dermatol Sci*. 2021;104:83–94.
- Brianezi G, Minicucci EM, Marques ME, Miot HA. Evaluation epidermal p53 immunostaining by digital image analysis. *Skin Res Technol*. 2013;19:e108–12.
- Rannug A, Rannug U. The tryptophan derivative 6-formylindolo[3,2-b]carbazole, FICZ, a dynamic mediator of endogenous aryl hydrocarbon receptor signaling, balances cell growth and differentiation. *Crit Rev Toxicol*. 2018;48:555–74.
- Vogele C, Esser C, Tuting T, Krutmann J, Haarmann-Stemmann T. Role of the aryl hydrocarbon receptor in environmentally induced skin aging and skin carcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 2019;20:6005.
- Espósito ACC, Brianezi G, de Souza NP, Miot LDB, Miot HA. Exploratory study of epidermis, basement membrane zone, upper dermis alterations and WNT pathway activation in melasma compared to adjacent and retroauricular skin. *Ann Dermatol*. 2020;32:101–8.
- Flori E, Mastrofrancesco A, Mosca S, Ottaviani M, Briganti S, Cardinali G, et al. Sebocytes contribute to melasma onset. *iScience*. 2022;25:103871.

Carolina Nunhez da Silva ^a, Tony Fernando Grassi ^b,
Hélio Amante Miot ^{a,*}
e Ana Cláudia Cavalcante Espósito ^{a,c}

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

^b Laboratório GENOTOX, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

^c Faculdade de Medicina, Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: heliomiot@gmail.com (H.A. Miot).

Recebido em 6 de janeiro de 2025; aceito em 26 de março de 2025



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE DERMATOLOGIA

Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br



CARTAS - INVESTIGAÇÃO

Revisitando um século da Dermatologia: uma análise dos temas dos artigos dos Anais Brasileiros de Dermatologia (1925–2025) ☆☆☆



Prezado Editor,

Anais Brasileiros de Dermatologia (ABD) constituem o principal periódico científico da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD). Publicado desde 1925, ABD desempenham papel fundamental na disseminação do conhecimento na área, contribuindo para a formação e atualização dos profissionais, além de fornecer espaço para a divulgação de pesquisas originais, revisões e casos clínicos relevantes.¹

Os ABD são indexados nas principais bases de dados internacionais; é o periódico dermatológico mais influente da América Latina e o único indexado na base *ISI-Web of Science*, responsável pelo cálculo do fator de impacto dos periódicos.²

Ao longo de um século de publicação, os ABD acumularam mais de 6.000 artigos de autoria de mais de 10 mil pesquisadores. Esses estudos acompanharam as mudanças na prática clínica, a emergência de novas doenças e inovações tecnológicas, consolidando o periódico como referência essencial para dermatologistas e pesquisadores.³ Paralelamente, os ABD sofreram ajustes em sua política editorial para se adaptar às exigências de um periódico moderno, dinâmico, de alcance internacional e com elevado rigor científico.^{4,5}

A análise dos títulos dos artigos publicados nos ABD ao longo do tempo torna possível compreender mudanças na prática dermatológica e refletir tendências epidemiológicas, sociais e avanços científicos de cada período. Este estudo objetivou realizar uma pesquisa bibliométrica qualitativa

sobre os temas abordados nos artigos publicados pelos ABD entre 1925 e 2025.

Os títulos dos artigos publicados nos ABD entre 1925 e 1 de abril de 2025 foram extraídos do site <http://www.anaisdedermatologia.com.br/edicoes-antiores>. Os artigos foram agrupados em quatro períodos: 1925–1950, 1951–1975, 1976–2000 e 2001–2025. Os títulos foram normalizados para singularidade gramatical, identificadas, manualmente, as variações ortográficas (como “*syphilis*” e “*sífilis*”) e termos afins (como “*lepra*”, “*hanseníase*” e “*hansênico*”). Palavras genéricas (como “*paciente*”, “*dermatose*” e “*tratamento*”), preposições, artigos, conjunções e advérbios foram excluídos utilizando o ChatGPT 4.0®, que também foi empregado na tradução dos títulos disponíveis exclusivamente em inglês. Os grupos de termos foram processados pelo WordArt (<http://www.wordart.com/create>) para a geração de nuvens de palavras com os (até 100) termos mais frequentes, que foram identificados em mais de 1% dos títulos.⁶

As frequências das 20 doenças mais identificadas nos títulos foram comparadas entre os quatro períodos pela análise de resíduos corrigida pelo procedimento de Holm-Bonferroni.⁷ A significância foi definida como $p < 0,05$.

A distribuição dos 150 temas mais frequentes, em cada período, está representada nas nuvens de palavras da figura 1. No primeiro período (1925–1950), destacaram-se doenças infecciosas como treponematoses (sífilis, boubas e pinta), linfogranuloma venéreo, hanseníase, paracoccidiodomicose e leishmaniose. A arsenoterapia era utilizada no tratamento de treponematoses e leishmaniose. Pênfigo foliáceo foi a doença inflamatória mais importante.

No segundo período, as doenças infecciosas continuaram predominando, incluindo hanseníase, sífilis, leishmaniose, paracoccidiodomicose, cromomicose, esporotricose, lobo-micose e micoses superficiais. A introdução da penicilina modificou o tratamento das treponematoses, enquanto corticosteroides e sulfonas passaram a ser utilizados para doenças inflamatórias e hanseníase. Doenças como eczemas e psoríase passaram a ser mais citadas.

No terceiro período, predominam ainda doenças infecciosas como a hanseníase, leishmaniose e paracoccidiodomicose. A psoríase ganhou protagonismo, assim como o melanoma, carcinomas e escabiose. Destaca-se a epidemia do HIV, no final do século passado.

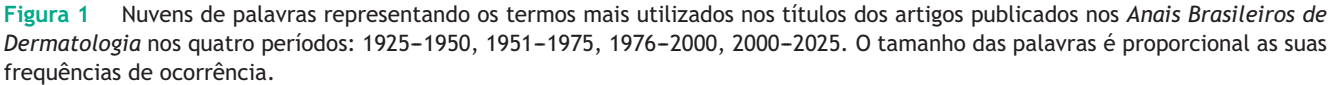
No último período, psoríase e as neoplasias ganharam proeminência sobre as doenças infecciosas. Surgem artigos

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501197>

☆ Como citar este artigo: Carvalho TH, Monteiro Neto AJO, Lins LA, de Oliveira MAA, Char MA, Miot HA. Revisiting a century of dermatology: an analysis of the themes in the articles of *Anais Brasileiros de Dermatologia* (1925–2025). *An Bras Dermatol.* 2025;100:501197.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil.



frequência de publicações em oncologia e em penfigoide bolhoso.

Entre as décadas de 1960 e 1980, surgiram casos de esporotricose na região Sudeste, principalmente entre agricultores e trabalhadores que manipulavam vegetais, despertando o interesse dos dermatologistas. A crescente urbanização da população brasileira, associada a disponibilidade de tratamentos ambulatoriais eficazes, pode justificar a recente redução das publicações sobre paracoccidioidomycose, pênfigo foliáceo e leishmaniose.

A menor proeminência das doenças infecciosas, a despeito do maior foco nas dermatoses inflamatórias e neoplasias, reflete não somente as mudanças na epidemiologia das doenças, mas também as prioridades de financiamento da pesquisa.^{6,9} Ao longo do tempo, a frequência desses temas em periódicos médicos ilustra a natureza dinâmica da Medicina, em que as demandas de saúde pública e os avanços farmacêuticos impulsionam o discurso científico.¹⁰

Por fim, as publicações dos ABD acompanharam crises sanitárias mundiais, como a sífilis, AIDS e a pandemia de COVID-19. Da mesma maneira, refletiram a evolução das terapias para as doenças venéreas, leishmaniose, hanseníase, psoríase, dermatite atópica e alopecia areata.

Este estudo apresenta limitações ligadas à análise individual dos termos sem estimar suas relações semânticas, variações da terminologia médica e das regras editoriais ao longo dos anos. Estudos posteriores devem ser conduzidos a partir da análise de textos completos, considerar seus impactos, citações e tipos de publicação, para um entendimento mais detalhado das variações de práticas editoriais da Dermatologia brasileira.

Diante do cenário de constante evolução científica, compreender as tendências da produção acadêmica possibilita

Tabela 1 Frequência dos 20 grupos de dermatoses mais comumente identificadas entre os títulos dos artigos dos *Anais Brasileiros de Dermatologia* (1925–2025)

Doença	1925 a 1950 (n = 250)	1951 a 1975 (n = 468)	1975 a 2000 (n = 1.444)	2001 a 2025 ^a (n = 3.867)
Acne	1 (0,4%)	2 (0,4%)	18 (1,2%)	60 (1,6%)
Alopecia areata	0 (-)	0 (-)	6 (0,4%)	32 (0,8%)
Dermatite atópica	0 (-)	3 (0,6%)	7 (0,5%)	61 (1,6%)
Carcinoma basocelular	0 (-)	3 (0,6%)	15 (1,0%)	81 (2,1%)
Escabiose	2 (0,8%)	7 (1,5%)	18 (1,2%)	11 (0,3%)
Esporotricose	1 (0,4%)	9 (1,9%)	11 (0,8%)	27 (0,7%)
Hanseníase	21 (8,4%)	28 (6,0%)	64 (4,4%)	125 (3,2%)
Herpes simplex	0 (-)	0 (-)	6 (0,4%)	11 (0,3%)
Leishmaniose	8 (3,2%)	15 (3,2%)	62 (4,3%)	75 (1,9%)
Lúpus eritematoso	2 (0,8%)	6 (1,3%)	14 (1,0%)	42 (1,1%)
Melanoma	0 (-)	1 (0,2%)	25 (1,7%)	160 (4,1%)
Micose superficial	5 (2,0%)	24 (5,1%)	63 (4,4%)	47 (1,2%)
Paracoccidioidomicose	9 (3,6%)	8 (1,7%)	28 (1,9%)	25 (0,6%)
Penfigoide bolhoso	0 (-)	1 (0,2%)	6 (0,4%)	28 (0,7%)
Pênfigo foliáceo	8 (3,2%)	12 (2,6%)	22 (1,5%)	23 (0,6%)
Psoríase	5 (2,0%)	8 (1,7%)	38 (2,6%)	197 (5,1%)
Sífilis	46 (18,4%)	14 (3,0%)	12 (0,8%)	26 (0,7%)
Urticária	0 (-)	1 (0,2%)	3 (0,2%)	42 (1,1%)
Vitiligo	1 (0,4%)	3 (0,6%)	9 (0,6%)	71 (1,8%)
Zoster	0 (-)	2 (0,4%)	12 (0,8%)	5 (0,1%)

^a Dados até 01/04/2025; células em VERDE: menor frequência ($p < 0,05$); células em VERMELHO: maior frequência ($p < 0,05$).

não apenas revisitar a trajetória da Dermatologia brasileira, mas também identificar lacunas de conhecimento e direcionar futuras pesquisas para atender às demandas emergentes da especialidade.

Suporte financeiro

CNPq (306358/2022-0) – Hélio Amante Miot é pesquisador bolsista do CNPq.

Contribuição dos autores

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.

Thays Herbst Carvalho: Coleta de dados; análise e interpretação dos dados; análise estatística; redação do artigo; revisão crítica de literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Aluísio José de Oliveira Monteiro Neto: Coleta de dados; análise e interpretação dos dados; redação do artigo; revisão crítica de literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Laís Acioli Lins: Coleta de dados; Análise e interpretação dos dados; redação do artigo; revisão crítica de literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Milena Aguiar Alencar de Oliveira: Coleta de dados; análise e interpretação dos dados; redação do artigo; revisão crítica de literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Mateus Harmad Char: Coleta de dados; Análise e interpretação dos dados; redação do artigo; revisão crítica de literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Hiram Larangeira de Almeida Jr.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Referências

- Costa IM, Vallarelli AF, Bonamigo RR, Reis VM. Historical evolution of the brazilian annals of dermatology. *An Bras Dermatol*. 2012;87:13–92.
- Miot HA, Criado PR, Castro CCS, Ianhez M, Talhari C, Ramos PM. Bibliometric evaluation of anais brasileiros de dermatologia (2013-2022). *An Bras Dermatol*. 2024;99:90–9.
- Marques SA, Roselino AMF, Almeida Junior HL, Abbade LPF. Anais brasileiros de dermatologia: 100 years of history (1925-2025). *An Bras Dermatol*. 2025;100:3–11.
- Marques SA, Roselino AM, Almeida HLJ, Abbade LPF. Anais brasileiros de dermatologia: new challenges New guidelines for authors. *An Bras Dermatol*. 2021;96:261–2.

5. Marques SA, Roselino AM, Almeida HL Jr, Abbade LPF. Anais brasileiros de dermatologia: updating guidelines for authors. *An Bras Dermatol*. 2023;98:1–2.
6. Perez S, Laperriere V, Borderon M, Padilla C, Maignant G, Oliveau S. Evolution of research in health geographics through the international journal of health geographics (2002-2015). *Int J Health Geogr*. 2016;15:3.
7. Miola AC, Miot HA. Comparing categorical variables in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2022;21:e20210225.
8. Prata PR. The epidemiologic transition in Brazil. *Cad Saude Publica*. 1992;8:168–75.
9. Atenstaedt RL. Word cloud analysis of historical changes in the subject matter of public health practice in the United Kingdom. *Public Health*. 2021;197:39–41.
10. Legg T, Hatchard J, Gilmore AB. The science for profit model-how and why corporations influence science and the use of science in policy and practice. *PLoS One*. 2021;16:e0253272.

Thays Herbst Carvalho ,
 Aluísio José de Oliveira Monteiro Neto ,
 Laís Acioli Lins , Milena Aguiar Alencar de Oliveira ,
 Mateus Harmac Char  e Hélio Amante Miot *

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

* Autor para correspondência.

E-mail: heliomiot@gmail.com (H.A. Miot).

Recebido em 3 de abril de 2025; aceito em 2 de junho de 2025



CARTAS - INVESTIGAÇÃO

Esporotricose na Amazônia: série de 46 casos com ênfase na transmissão zoonótica ☆☆☆



Prezado Editor,

A esporotricose é infecção fúngica crônica, granulomatosa e subcutânea, causada por fungos do gênero *Sporothrix*.^{1,2} A transmissão ocorre principalmente por meio do contato direto com solo ou matéria orgânica contaminada^{3,4} e por interação com animais infectados, especialmente gatos.¹ A esporotricose pode manifestar-se de maneira cutânea ou extracutânea, principalmente em pacientes imunocomprometidos.⁵

Trata-se de estudo descritivo e observacional realizado no Serviço de Dermatologia da Universidade do Estado do Pará, referência em atenção secundária para doenças dermatológicas na região Norte, entre abril de 2022 e junho de 2024, relativo a 46 pacientes com esporotricose. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade (parecer nº 5.647.696/2022). O presente estudo seguiu o *checklist* CARE para relatos e séries de caso. A coleta de dados foi feita por meio de prontuários, incluindo informações demográficas, características clínicas e detalhes do tratamento.

Dos 46 pacientes, houve predomínio do sexo feminino (71,7%), provavelmente pelo fato de que as mulheres costumam ser as principais cuidadoras de animais, aumentando o risco de contaminação. As idades variaram de 6 e 85 anos, com média de 41,3 anos (fig. 1). Todos os participantes foram considerados imunocompetentes no momento do diagnóstico.

Quanto à epidemiologia, 15,2% (n = 7) relataram contato prévio com solo ou matéria orgânica em decomposição, enquanto 95,5% (n = 44) relataram contato com gatos. Destes, 76% (n = 35) indicaram arranhaduras ou mordeduras

recentes e 36,9% (n = 17) mencionaram contato com secreções de gatos.

O exame histopatológico foi realizado em 78,2% das amostras (n = 36), com laudos sugestivos ou diagnósticos de esporotricose. Em 62,5% dos casos (n = 28) foi realizada cultura, confirmada em 32,6% (n = 15).

As lesões cutâneas variaram de nódulos a úlceras, com predominância nas extremidades. Em 28,3% dos casos (n = 13), observou-se envolvimento concomitante de cadeias linfáticas. A forma cutânea localizada foi a mais frequente (69,5%), seguida pela linfocutânea (28,3%) (fig. 2) e pela grave/disseminada (2,2%).

Na avaliação dos animais, identificou-se que 63,6% dos felinos (n = 28) haviam recebido diagnóstico médico-veterinário clínico e/ou com auxílio de exame micológico direto de esporotricose. Informações sobre o desfecho clínico foram obtidas para 16 animais: cinco (31,2%) foram submetidos a eutanásia em virtude da gravidade do quadro, seis (37,5%) receberam tratamento com itraconazol com sucesso, e cinco (31,3%) evoluíram a óbito sem intervenção veterinária.

A medicação instituída em 93,5% dos casos humanos (n = 43) foi o itraconazol, com doses entre 100 mg e 200 mg diários. Em 4,5% dos casos, o iodeto de potássio (KI) foi utilizado em virtude da idade dos pacientes (crianças, com doses entre 1,4 e 2,1 g/dia). O tratamento durou até seis meses em 46% dos pacientes, resultando em cicatrização completa das lesões. Efeitos adversos ao itraconazol foram relatados por apenas três pacientes (6,9%) – mialgia, vertigem, necessitando de substituição por terbinafina, com resposta satisfatória.

Quanto ao prognóstico, 79% dos casos (n = 36) evoluíram com cicatrização das lesões. Oito pacientes não retornaram para seguimento e dois ainda estão em acompanhamento. Em geral, a cicatrização ocorreu entre dois e quatro meses após o início do tratamento. Alta ambulatorial foi registrada em 94,1% dos casos, com cicatrização completa e sem recidivas ou falhas terapêuticas.

Clinicamente, a forma mais comum observada foi a cutânea fixa ou localizada (fig. 3). As lesões predominantes foram úlceras, nódulos e placas eritemato-infiltradas. Essa diferença em relação a outros estudos⁶ pode ser atribuída ao maior número de pacientes imunocompetentes neste estudo e ao acesso precoce ao atendimento médico. Os métodos diagnósticos mais utilizados no presente estudo foram a cultura do material e a análise histopatológica, com a cultura em Ágar Sabouraud Dextrose considerada o padrão-ouro.⁷ Além disso, 12 dos 27 casos foram negativos pela cultura,

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501171>

☆ Como citar este artigo: Rennó Rocha de Oliveira L, Souza INTC, Souza MS, Pires CAA, dos Santos MAL, Carneiro FRO. Sporotrichosis in Amazon: series of 46 cases with emphasis on zoonotic transmission. *An Bras Dermatol.* 2025;100:501171.

☆☆ Trabalho realizado no Ambulatório de Dermatologia Prof. Miguel Saraty de Oliveira, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde II, Universidade do Estado do Pará, Belém, PA, Brasil.

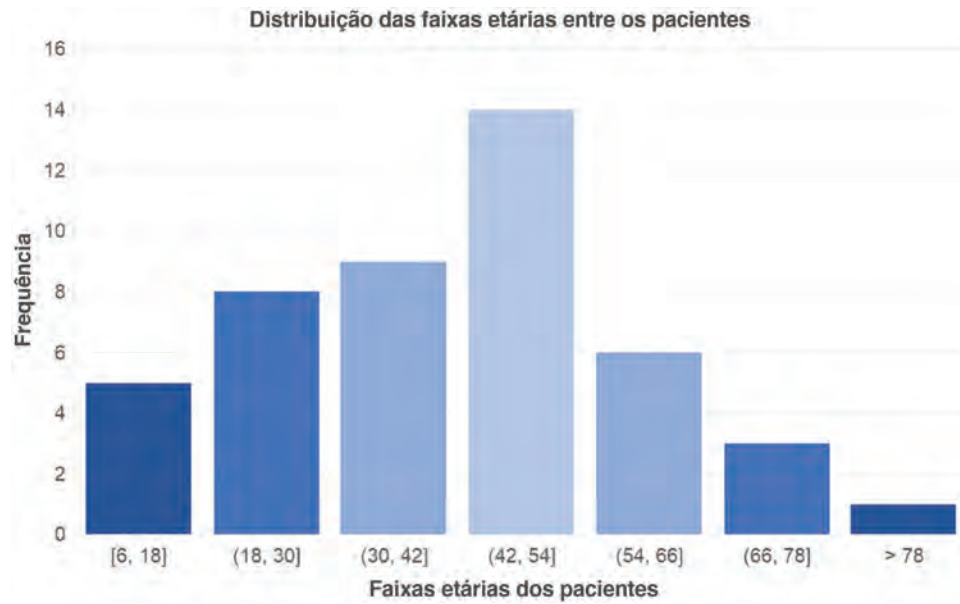


Figura 1 Distribuição de faixas etárias entre os pacientes com diagnóstico de esporotricose entre abril de 2022 a junho de 2024 de um centro de referência da região Norte do Brasil.



Figura 2 Paciente com a forma linfocutânea da esporotricose.



Figura 3 Paciente com a forma cutânea fixa da esporotricose.

apesar de apresentarem histopatologia sugestiva. Vale ressaltar que alguns pacientes já estavam em tratamento no momento do diagnóstico, o que pode ter influenciado os resultados da cultura.

Os resultados deste estudo (tabela 1) ressaltaram a variedade de apresentações clínicas e características das lesões, a boa eficácia do tratamento utilizado, o tempo relativamente curto de cicatrização (menos de seis meses para 46% dos pacientes) e desfecho de cura. A resposta terapêutica positiva ao itraconazol em todos os casos reforça a eficácia do medicamento,⁸ já bem estabelecida nos protocolos nacionais.

Desde a década de 1990, a interação com felinos infectados tem sido amplamente associada ao aumento da incidência de casos no Brasil,^{2,9} responsável por 95,5% das causas de infecção relatadas.¹⁰ Esse dado é corroborado

pelos dados do presente estudo, que identificou essa via de transmissão em 44 pacientes (95,5%).

A transmissão ocorre principalmente por arranhaduras, mordeduras ou contato com secreções respiratórias de gatos infectados,^{4,9} afetando especialmente médicos veterinários, tutores ou ativistas em resgates de animais. Medidas sanitárias, controle veterinário e a manutenção dos felinos em ambientes seguros, sem acesso à rua, são essenciais para reduzir a transmissão entre felinos e humanos.

As limitações desta pesquisa incluem a amostra restrita a um único centro e a falta de acompanhamento prolongado de alguns pacientes. A necessidade de métodos diagnósticos precisos e a conscientização sobre a doença são essenciais para prevenir morbidade e sequelas. A falta de obrigatoriedade de notificação em alguns estados,⁷ como o Pará, e o desconhecimento da doença por médicos contribuem para a subnotificação, impactando as políticas públicas de controle.

Tabela 1 Dados clínico-epidemiológicos dos pacientes com diagnóstico de esporotricose entre abril de 2022 a junho de 2024 de um centro de referência da Região Norte do Brasil

Dados clínico-epidemiológicos		Total	(%)
Sexo	Masculino	13	27,3%
	Feminino	33	71,7%
Procedência	Região metropolitana de Belém	2	4,3%
	Belém	44	95,7%
Exposição a Felinos	Sim	44	95,5%
	Não	2	4,5%
Arranhadura, mordedura ou contato com secreções		37	84%
Confirmação diagnóstica no felino		28	63,6%
Felino em tratamento		6	21,4%
Forma clínica	Cutânea localizada	32	69,5%
	Linfocutânea	13	28,3%
	Grave/disseminada	1	2,2%
Medicamento	Itraconazol	43	93,5%
	Iodeto de potássio	3	4,5%
Tempo de cicatrização após início do tratamento ^a	< 3 meses	10	22%
	< 6 meses	21	46%
	> 6 meses	5	11%

^a Oito pacientes com perda de seguimento/dois pacientes ainda em acompanhamento.

Editor

Sílvio Alencar Marques.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Suporte financeiro

Este trabalho foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pela Fundação Amazônia de Amparo a Estudos e Pesquisas (FAPESPA) por meio do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) n° 026/2023 – Universidade do Estado do Pará (UEPA).

Contribuição dos autores

Luiza Rennó Rocha de Oliveira: 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; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Isabela de Nazaré Tavares Cardoso Souza: 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; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Murilo dos Santos Souza: 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; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Carla Andrea Avelar Pires: Concepção e o desenho do estudo; 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.

Maria Amélia Lopes dos Santos: Concepção e o desenho do estudo; 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.

Francisca Regina Oliveira Carneiro: Concepção e o desenho do estudo; 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

- Orofino-Costa R, de Macedo PM, Rodrigues AM, Bernardes-Engemann AR. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. *An Bras Dermatol*. 2017;92:606–20.
- Hernández-Castro R, Pinto-Almazán R, Arenas R, Sánchez-Cárdenas CD, Espinosa-Hernández VM, Sierra-Maeda KY, et al. Epidemiology of clinical sporotrichosis in the Americas in the last ten years. *J Fungi (Basel)*. 2022;30(8):588.
- Rasamoelina T, Raharolahy O, Rakotozandrindrainy N, Ranaivo I, Andrianarison M, Rakotonirina B, et al. Chromoblastomycosis and sporotrichosis, two endemic but neglected fungal infections in Madagascar. 2017; 27:312-24.

4. Schechtman RC, Falcão EMM, Carard M, García MSC, Mercado DS, Hay RJ. Sporotrichosis: hyperendemic by zoonotic transmission, with atypical presentations, hypersensitivity reactions and greater severity. *An Bras Dermatol.* 2022;97:1–13.
 5. Falcão EMM, de Lima Filho JB, Campos DP, Valle ACFD, Bastos FI, Gutierrez-Galhardo MC, et al. Hospitalizações e óbitos relacionados à esporotricose no Brasil (1992-2015). *Cad Saúde Pública.* 2019;35:e00109218.
 6. Caus ALO, Zanotti RL, Faccini-Martínez AA, Paterlini GV, Falqueto A. Epidemiological and Clinical Aspects of Sporotrichosis in Espírito Santo State, Southeast Brazil: A Study of Three Decades (1982-2012). *Am J Trop Med Hyg.* 2019;100:706–13.
 7. Veasey JV, Carvalho GSM, Ruiz LRB, Neves Neto MF, Zaitz C. Epidemiological and geographical distribution profile of urban sporotrichosis in the city of São Paulo. *An Bras Dermatol.* 2022;97:228–30.
 8. Sharma R, Mahajan VK, Singh Chauhan P, Mehta KS, Sharma A, Sharma J. The clinico-epidemiological characteristics and therapeutic experience of 152 patients with cutaneous sporotrichosis: a 10-year retrospective study from India. *Int J Dermatol.* 2021;60:99–106.
 9. Lecca LO, Paiva MT, de Oliveira CSF, Morais MHF, de Azevedo MI, Bastos CVE, et al. Associated factors and spatial patterns of the epidemic sporotrichosis in a high density human populated area: A cross-sectional study from 2016 to 2018. *Prev Vet Med.* 2020;176:104939.
 10. Tirado-Sánchez A, Bonifaz A. Nodular Lymphangitis (Sporotrichoid Lymphocutaneous Infections). Clues to Differential Diagnosis. *J Fungi (Basel).* 2018;4:56.
- Luiza Rennó Rocha de Oliveira ^{a,*},
 Isabela de Nazaré Tavares Cardoso Souza ^b,
 Murilo dos Santos Souza ^b,
 Carla Andrea Avelar Pires ^a,
 Maria Amélia Lopes dos Santos ^a
 e Francisca Regina Oliveira Carneiro ^a
- ^a *Serviço de Dermatologia, Universidade do Estado do Pará, Belém, PA, Brasil*
^b *Universidade do Estado do Pará, Belém, PA, Brasil*
- * Autor para correspondência.
 E-mail: luiza.renno@hotmail.com
 (L. Rennó Rocha de Oliveira).
- Recebido em 21 de dezembro de 2024; aceito em 5 de março de 2025



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE DERMATOLOGIA

Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br



CARTAS - INVESTIGAÇÃO

Uso de imunobiológicos na hidradenite supurativa de início pediátrico: série de casos^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

A literatura recente revela distribuição bimodal da hidradenite supurativa (HS), com o primeiro pico ocorrendo no final da adolescência e o segundo na quarta década de vida. A maioria das publicações concentra-se na idade adulta, com pesquisas limitadas abordando a HS pediátrica,^{1,2} particularmente no que diz respeito ao uso de agentes imunobiológicos nessa população.²⁻⁴

Com o objetivo de adicionar mais dados a este tópico, foi realizada análise retrospectiva de pacientes diagnosticados com HS com menos de 18 anos em hospital universitário terciário português, selecionando aqueles que iniciaram seu primeiro tratamento com agentes imunobiológicos antes da idade adulta.

Doze pacientes foram incluídos na análise (oito do sexo feminino, 67%), com mediana de idade ao diagnóstico de 16 anos (variação de 10 a 17 anos). A mediana do tempo desde o início dos sintomas até o diagnóstico foi de 27 meses (IIQ 14 a 34,3 meses), e a duração mediana do seguimento foi de seis anos (IIQ 3 a 8,8 anos). No diagnóstico, 67% (n=8) foram classificados como estágio III de Hurley, 25% (n=3) como estágio II e 8% (n=1) como estágio I. Características clínicas adicionais e terapias anteriores estão disponíveis na tabela 1. Em relação à terapia imunobiológica, adalimumabe foi administrado a todos os 12 pacientes, ustekinumabe a quatro pacientes (33%) e infliximabe e secuquinumabe, cada um a três pacientes (25%). Uma média de dois imunobiológicos foram administrados por paciente (intervalo de 1 a 4). A idade mediana para o início da terapia biológica foi de 16,5 anos, com a terapia iniciada antes dos 18 anos em todos os pacientes com adalimumabe (idades de 11 a 17), em dois de quatro pacientes com ustekinumabe (ambos com 17 anos) e em dois de três pacientes com infli-

Tabela 1 Características clínicas e terapias anteriores de pacientes com hidradenite supurativa de início pediátrico tratados com imunobiológicos (n = 12)

Dados clínicos	n (%)
Comorbidades	
Sobrepeso/obesidade	10 (83%)
Acne grave	5 (42%)
Cisto pilonidal	4 (33%)
Locais afetados	
Inguinal	12 (100%)
Axilar	10 (83%)
Perineal	7 (58%)
Intermamário	4 (33%)
Tratamentos anteriores	
Antibióticos orais	12 (100%)
Pílula anticoncepcional (pacientes do sexo feminino, n=8)	5 (63%)
Retinoide orais	5 (42%)
Dapsona	3 (25%)

ximabe (idades de 13 e 17). A terapia com secuquinumabe foi iniciada na idade adulta. Adalimumabe (n=12) apresentou falha primária (sem resposta na semana 16) em 17% dos casos (dois pacientes), falha secundária em 50% (seis pacientes, duração mediana de 24 meses) e eficácia mantida em 33% (quatro pacientes, mediana de seguimento de 36 meses). Ustekinumabe (n=4) apresentou falha primária em um paciente, com eficácia mantida nos três restantes (com mediana de seguimento de 23 meses). Infliximabe (n=3) apresentou falha secundária em todos os três casos (mediana de duração de 18 meses), e secuquinumabe (n=3) apresentou falha primária em um paciente, com eficácia mantida nos dois restantes (com mediana de seguimento de 12 meses). Os resultados completos são mostrados na tabela 2. O aumento da dose de adalimumabe, de 40 mg para 80 mg/semana, foi tentada em cinco pacientes, sem benefício terapêutico. Em geral, 42% (n=5) dos pacientes em uso de imunobiológicos alcançaram controle da doença – definido como melhora de grave para leve no *Hidradenitis Suppurativa Severity Score System* (IHS4), enquanto 33% (n=4) alcançaram controle parcial – melhora do IHS4 de grave para moderado, e 25% (n=3) apresentaram doença não controlada (sem melhora do IHS4). Enquanto em uso

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501188>

☆ Como citar este artigo: Rosa GP, Magina S, Lisboa C, Azevedo F, Mota A, Cruz MJ. Use of biologics in pediatric-onset hidradenitis suppurativa: a case series. *An Bras Dermatol*. 2025;100:501188.

☆☆ Trabalho realizado na Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Tabela 2 Terapias imunobiológicas e resultados do tratamento em 12 pacientes com hidradenite supurativa de início pediátrico

Agente Biológico	n (%)	Faixa etária no início (anos)	Iniciado antes dos 18 (n)	Duração mediana (meses)	Falha primária, n (%)	Falha Secundária, n (%)	Eficácia mantida, n (%)
Adalimumabe	12 (100)	11–17	12	24	2 (17%)	6 (50%)	4 (33%)
Ustequinumabe	4 (33)	17–24	2	21	1 (25%)	–	3 (75%)
Infliximabe	3 (25)	13–23	2	18	–	3 (100%)	–
Secuquinumabe	3 (25)	18–26	0	6	1 (33%)	–	2 (67%)

de imunobiológicos, 83% dos pacientes foram submetidos à cirurgia de HS (n = 10), com a mesma porcentagem necessitando de antibióticos orais (n = 10), 33% necessitando de corticosteroides orais (n = 4) e 25% de retinoides orais (n = 3). Nenhum dos pacientes submetidos à cirurgia interrompeu a terapia imunobiológica antes da intervenção, e todos relataram melhora local em seu quadro após o procedimento. Por fim, a presente coorte foi comparada com 16 pacientes com HS de início pediátrico do mesmo centro que não necessitaram de terapia imunobiológica, para comparação das características clínicas basais. Esses grupos não apresentaram diferenças significantes em relação a sexo, idade e idade ao diagnóstico. Os pacientes no grupo com HS que usaram imunobiológicos apresentaram maior escore de Hurley no diagnóstico ($p < 0,001$), maior envolvimento perineal ($p = 0,03$) e maior probabilidade de serem submetidos à cirurgia ($p = 0,005$).

O uso de imunobiológicos na HS de início pediátrico permanece subnotificado. Uma revisão sistemática recente de tratamentos clínicos na HS pediátrica incluiu 33 pacientes tratados com imunobiológicos,⁴ dos quais 12 eram derivados de um único estudo,³ e o restante, de relatos de caso ou pequenas séries de casos. Melhora clínica foi relatada em 94% dos pacientes que receberam terapia biológica, taxa de resposta maior do que a observada na presente coorte. Essa discrepância pode refletir, em parte, durações de seguimento mais curtas e potencial viés positivo de publicação em relatos de casos publicados. Na presente coorte, também foi observada necessidade notável de terapias adicionais em pacientes em uso de biológicos, incluindo antibióticos orais, corticosteroides e retinoides. Apesar disso, os achados do presente estudo reforçam a eficácia e o papel significativo dos imunobiológicos, nessa população, principalmente o adalimumabe, embora nenhum benefício tenha sido observado com o aumento da dose. O ustequinumabe, embora não indicado na bula, também parece ser opção terapêutica válida para adolescentes. A cirurgia é cada vez mais reconhecida como abordagem terapêutica complementar à terapia medicamentosa, propiciando o manejo adicional das lesões de HS após a melhora inicial alcançada com imunobiológicos, com resultados positivos nos pacientes do presente estudo. Entretanto, os presentes dados também revelam prevalência marcante de sobrepeso/obesidade nessa população pediátrica, que deve ser abordada, e atraso diagnóstico significativo, com mediana de 27 meses do início dos sintomas ao diagnóstico, e a maioria dos pacientes já apresentando doença grave nesse momento. Isso destaca a necessidade de reconhecimento precoce, facilitando o acesso oportuno a essas terapias, com o objetivo de

evitar a progressão da doença e reduzir o acúmulo de danos.

Editor

Hiram Larangeira de Almeida Jr.

Declaração de disponibilidade de dados

Os dados que apoiam as conclusões deste estudo estão disponíveis junto ao autor correspondente mediante solicitação razoável.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Gilberto Pires da Rosa: Concepção e planejamento do estudo, obtenção de dados ou análise e interpretação dos dados, análise estatística, elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante, revisão crítica da literatura, aprovação da versão final do manuscrito.

Sofia Magina: Concepção e planejamento do estudo, participação efetiva na orientação da pesquisa, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, aprovação da versão final do manuscrito.

Carmen Lisboa: Concepção e planejamento do estudo, participação efetiva na orientação da pesquisa, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, aprovação da versão final do manuscrito.

Filomena Azevedo: Concepção e planejamento do estudo, participação efetiva na orientação da pesquisa, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, aprovação da versão final do manuscrito.

Alberto Mota: Concepção e planejamento do estudo, participação efetiva na orientação da pesquisa, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, aprovação da versão final do manuscrito.

Maria João Cruz: Concepção e planejamento do estudo, obtenção de dados, ou análise e interpretação dos dados, análise estatística, 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.

Referências

1. Liy-Wong C, Kim M, Kirkorian AY, Eichenfield LF, Diaz LZ, Horev A, et al. Hidradenitis suppurativa in the pediatric population: an international, multicenter, retrospective, cross-sectional study of 481 pediatric patients. *JAMA Dermatol.* 2021;157:385–91.
2. Górecka A, Barańska-Rybak W, Lewandowski M, Szymańska E, Świerczewska Z, Walecka I. Pediatric-onset hidradenitis suppurativa: a case series of 42 patients. *Postepy Dermatol Alergol.* 2024;41:525–9.
3. Fougerousse AC, Reguiat Z, Roussel A, Bécherel PA. Hidradenitis suppurativa management using tumor necrosis factor inhibitors in patients younger than 18 years: A series of 12 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:199–201.
4. Masson R, Ma E, Parvathala N, Shih T, Atluri S, Hogeling M, et al. Efficacy of medical treatments for pediatric hidradenitis

suppurativa: a systematic review. *Pediatr Dermatol.* 2023;40:775–88.

Gilberto Pires da Rosa ^{a,b}, Sofia Magina ^{a,c},
Carmen Lisboa ^{a,d}, Filomena Azevedo ^a,
Alberto Mota ^{a,b,e} e Maria João Cruz ^{a,b,*}

^a *Departamento de Dermatologia e Venereologia, Unidade Local de Saúde São João, Porto, Portugal*

^b *Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal*

^c *Departamento de Biomedicina, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal*

^d *Microbiologia, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal*

^e *CINTESIS@RISE – Center for Health Technology and Services Research, Porto, Portugal*

* Autor para correspondência.

E-mail: mjmcc@live.com.pt (M.J. Cruz).

Recebido em 24 de janeiro de 2025; aceito em 12 de fevereiro de 2025

CARTAS - CASO CLÍNICO

Aparecimento de carcinoma basocelular em malformação capilar não tratada ☆,☆☆



Prezado Editor,

Malformações capilares são anormalidades congênitas na morfogênese dos vasos capilares da pele, consistindo em uma rede de vasos sanguíneos dilatados na derme superficial, abaixo de uma epiderme normal. Estão presentes em 0,1% a 0,3% dos lactentes e representam a malformação vascular congênita mais comum.¹ O desenvolvimento de carcinoma basocelular (CBC) dentro de uma malformação capilar é achado raro, e sua etiologia permanece obscura.²

Descreve-se o caso de paciente do sexo feminino, de 62 anos, com história de nevo flâmeeo frontal esquerdo, acompanhando o dermatomo trigeminal V1 desde o nascimento, sem avaliação ou tratamento prévio. A paciente relatou história de sete anos de lesão assintomática, de crescimento progressivo, na região frontal esquerda, acompanhada pelo desenvolvimento de nódulos e tumores. Ao exame físico, observou-se placa eritematoviolácea com nódulos superficiais, alguns hiperkeratóticos e com tendência a coalescer (fig. 1). A lesão apresentava consistência mole e acompanhava a distribuição do ramo trigeminal V1. A dermatoscopia revelou base eritematosa com vasos ectásicos avermelhados, apresentando-se como estruturas lineares com orientação horizontal e estruturas arredondadas, globulares, com orientação vertical. Além disso, foram observados alguns ninhos e glóbulos azul-acinzentados (fig. 2). A ultrassonografia com Doppler identificou malformação vascular de baixo fluxo com limites mal definidos na região supraciliar e frontal esquerda, estendendo-se até a junção com o couro cabeludo. Biópsia incisional, guiada por demarcação dermatoscópica, revelou hiperqueratose superficial, infundíbulo com dilatação cística e ninhos irregulares de células basaloide infiltrando a derme reticular profunda, consistente com

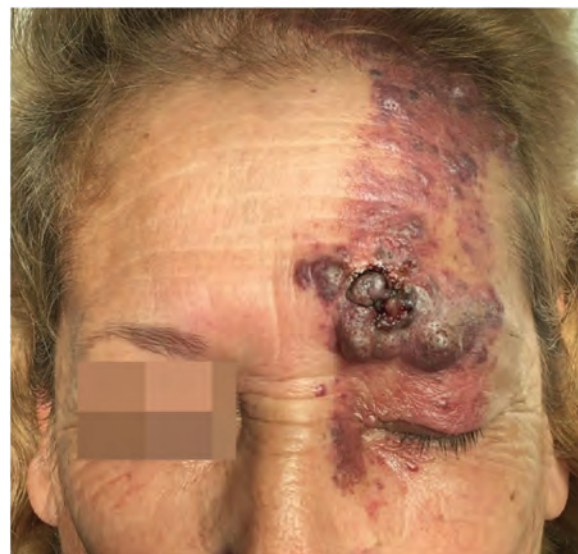


Figura 1 Placa eritematoviolácea com nódulos superficiais, alguns hiperkeratóticos, com tendência a coalescer, consistência mole, acompanhando a distribuição do ramo trigeminal V1.

CBC nodular pigmentado (fig. 3). Um retalho de Limberg foi selecionado para proporcionar cobertura mais ampla sem tensão tecidual e facilitar o fechamento do defeito secundário (fig. 4).

Terapia prévia, particularmente radioterapia, tem sido proposta como fator contribuinte para o desenvolvimento de CBC em malformações capilares. Embora essa abordagem de tratamento esteja obsoleta para essas lesões, sua associação com CBC foi relatada em até 75% dos casos.^{2,3} A primeira descrição de CBC surgindo em malformação capilar foi feita por Scott em 1948,⁴ e, até o momento, aproximadamente 27 casos foram relatados,⁵ dos quais apenas seis ocorreram em malformações capilares não tratadas.^{2,6} Sugere-se que a produção de um fator oncogênico pelos vasos estáticos subjacentes pode tornar a epiderme mais suscetível à radiação ultravioleta ou ionizante.²

Concluindo, relata-se um caso de CBC surgindo em malformação capilar facial não tratada, associação raramente documentada e que representa um desafio diagnóstico. A dermatoscopia desempenha papel crucial no destaque de características vasculares e pigmentares sugestivas de CBC, particularmente nesse contexto. No entanto, estudos adicionais são necessários para determinar a

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501190>

☆ Como citar este artigo: Buchroithner C, Lobos N, Neely G, Madrid A, Darlic V, Castro A. Appearance of basal cell carcinoma on untreated capillary malformation. An Bras Dermatol. 2025;100:501190.

☆☆ Trabalho realizado na Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.



Figura 2 A imagem da dermatoscopia mostra base eritematosa com vasos ectásicos vermelhos, lineares com orientação horizontal e arredondados, globulares com orientação vertical, com alguns ninhos e glóbulos azul-acinzentados, rosetas, fibrose e áreas que lembram ceratose seborreica.

presença de fatores locais que possam contribuir para o desenvolvimento desses tumores em malformação capilar.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Catalina Buchroithner: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Nelson Lobos: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Gabriel Neely: Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Arturo Madrid: Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Valentina Darlic: Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Alex Castro: Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

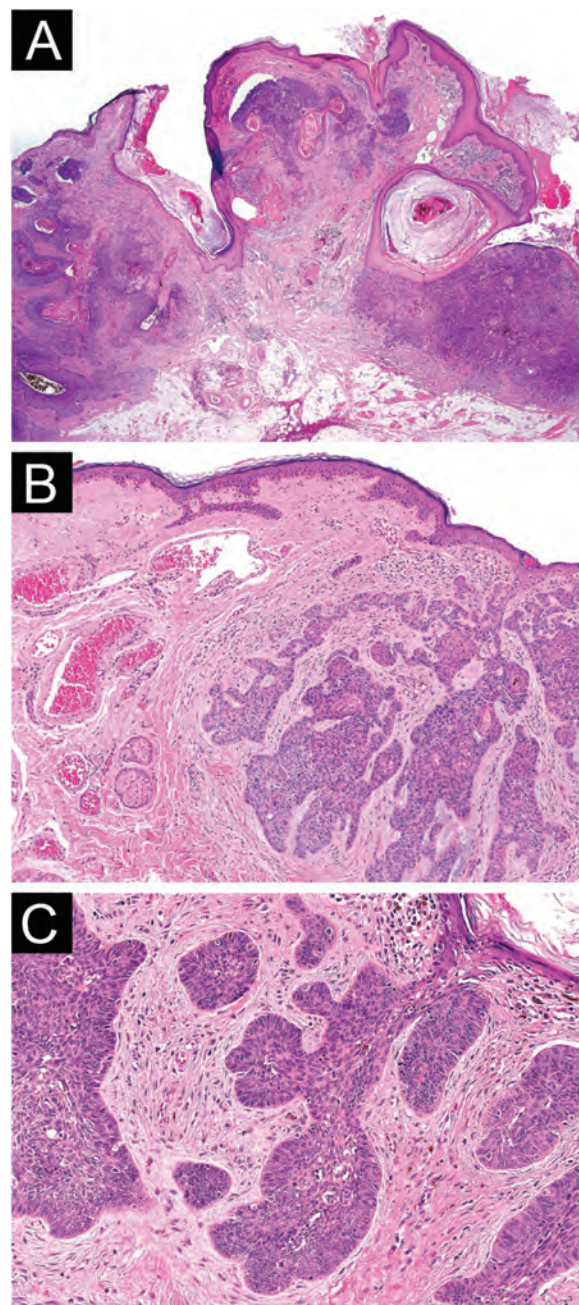


Figura 3 (A) Histopatologia: menor aumento mostra tumor composto por ninhos de células basaloides. Alguns espaços de retração são visíveis entre as ilhas tumorais e o estroma (Hematoxilina & eosina, 40 $\times$). (B) O tumor é composto por células basaloides dispostas em cordões e ninhos. O estroma é fibroso e apresenta alterações mucinosas. À esquerda, observam-se vasos dérmicos dilatados e anormais (Hematoxilina & eosina, 100 $\times$). (C) Maior aumento mostra ninhos tumorais compostos por células basaloides com núcleos ovais e citoplasma escasso, formando uma paliçada periférica (Hematoxilina & eosina, 200 $\times$).

Editor

Sílvia Alencar Marques.

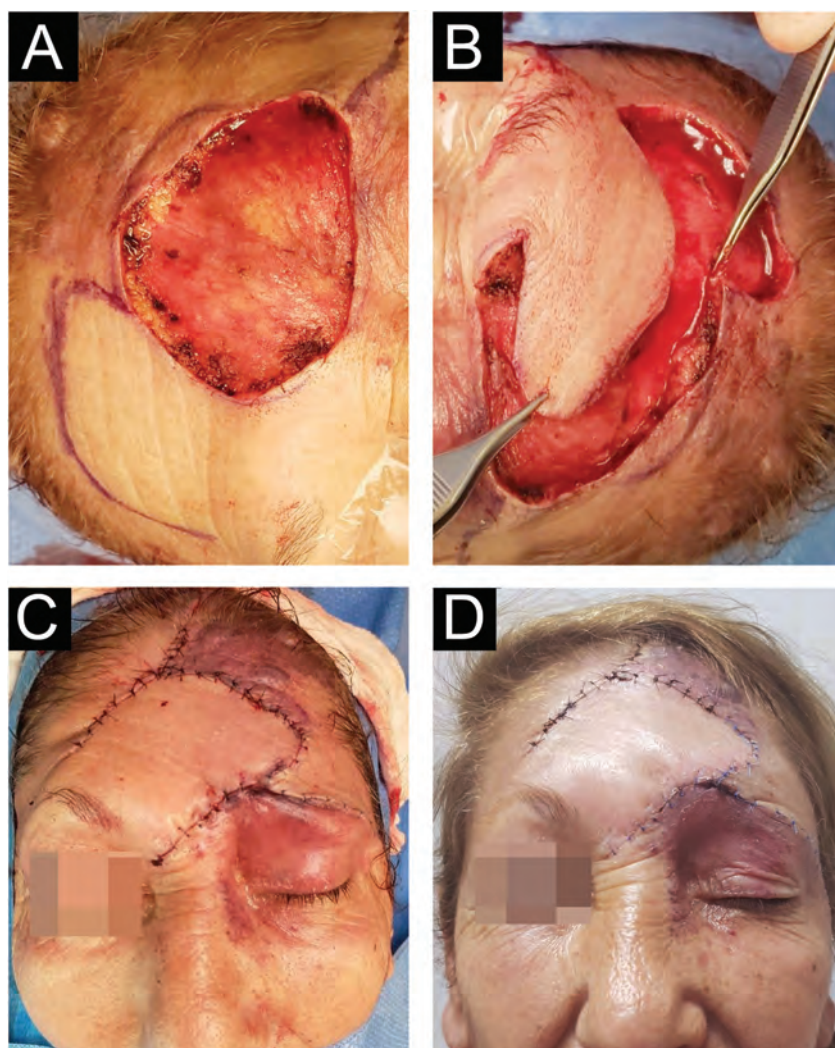


Figura 4 O retalho de Limberg foi escolhido para obter maior cobertura sem tensão tecidual e facilitar o fechamento do defeito secundário. (A) Defeito primário. (B) Planejamento do fechamento. (C) Pós-operatório imediato. (D) 21º dia de pós-operatório.

Referências

1. Faurshou A. Laser or light sources for treating port-wine stains (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD007152.
2. Fujita, Tanizaki. Basal cell carcinoma arising within port-wine stains with no preceding radiotherapy. *J Dermatol*. 2015; 42:1007-8.
3. Lapidoth M, Ad-El D, David M, Alcalay J, Azaria R. Basal cell carcinoma arising over facial port wine stain: a single centre experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:1066-9.
4. Scott IM. Basal cell epithelioma on the site of an angioma. *Br J Dermatol Syph*. 1948;60:69-77.
5. Kaune KM, Haas E, Buhl T, Schön MP, Zutt M. Multiple basal cell carcinomas arising in radiotherapy-treated nevus flammeus: early detection facilitated by 595-nm pulsed dye laser. *Eur J Dermatol*. 2010;20:510.
6. Hackett CB, Langtry JAA. Basal cell carcinoma of the ala nasi arising in a port wine stain treated using mohs micrographic surgery and local flap reconstruction. *Dermatol Surg*. 2014;40:590-2.

Catalina Buchroithner ^{ID}^a, Nelson Lobos ^{ID}^{a,b,*},
Gabriel Neely ^{ID}^{a,b}, Arturo Madrid ^{ID}^c,
Valentina Darlic ^{ID}^d e Alex Castro ^{ID}^d

^a Departamento de Dermatologia, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

^b Unidade de Dermato-Oncologia, Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Instituto Nacional del Cancer, Santiago, Chile

^c Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

^d Departamento de Patologia, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

* Autor para correspondência.

E-mail: nelsonlobosguede@gmail.com (N. Lobos).

Recebido em 20 de fevereiro de 2025; aceito em 19 de abril de 2025



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE DERMATOLOGIA

Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br



CARTAS - CASO CLÍNICO

Hemangioendotelioma composto: relato de neoplasia rara ☆☆☆



Prezado Editor,

Hemangioendotelioma é o termo usado para nomear um grupo de neoplasias vasculares heterogêneas que mostram comportamento intermediário entre os hemangiomas, totalmente benignos, e os angiossarcomas, malignos.¹⁻⁴ Inclui as variantes epitelióide, fusiforme, retiforme, kaposiforme, polimorfo dos gânglios linfáticos e composto.¹ A maioria é neoplasia vascular de baixo grau, localmente agressiva, com alta tendência à recorrência local e baixo potencial metastático.³ O hemangioendotelioma composto (HEC) diferencia-se dos outros por apresentar, na histopatologia, a combinação de diferentes padrões de proliferações vasculares, tanto benignos quanto malignos, na mesma lesão.¹⁻⁴

Apresentamos um caso de HEC, neoplasia raramente relatada.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob número 59637316.6.0000.5515.

Paciente do sexo feminino, 70 anos, relatava o aparecimento de tumoração na região inframamária esquerda, um ano após a exérese de hemangioma diagnosticado clinicamente no mesmo local, que estava em crescimento. Referia que há cerca de dois meses a lesão começou a crescer mais rapidamente, sangrar, além de se tornar extremamente dolorosa. A paciente era hipertensa, sem outras morbidades e sem outros antecedentes pessoais ou familiares dignos de nota. Ao exame dermatológico, foi observada a presença de tumoração ulcerada, medindo 10 cm, apresentando bordas elevadas e violáceas, superfície friável e sangrante, fundo necrótico, localizada na região inframamária esquerda (fig. 1). Não havia linfonodos regionais palpáveis, e o restante do exame físico apresentou-se sem alterações. Exames laboratoriais rotineiros eram normais. As



Figura 1 Tumoração ulcerada, sangrante, com bordas violáceas elevadas, de fundo necrótico recoberto por fibrina e secreção purulenta, bem delimitada, localizada na região inframamária esquerda. Pele adjacente normal.

tomografias computadorizadas de tórax e abdome demonstravam apenas lesão ulcerada na pele e no tecido celular subcutâneo, na região inframamária esquerda, com intensa captação de contraste venoso. O exame histopatológico de biópsia da lesão foi compatível com HEC (fig. 2). A imuno-histoquímica foi positiva para os anticorpos anti-CD31 e anti-CD34, marcadores endoteliais usuais, e para antifator VIII e anti-Ki67 (10% de positividade), que demonstram o potencial maligno intermediário do tumor. Foi realizada a exérese da lesão, com margens amplas de segurança, porém houve recidiva dois anos depois, tendo sido submetida a nova exérese cirúrgica. No entanto, em virtude do comprometimento do esterno, arcos costais e pericárdio, foi iniciada quimioterapia paliativa com paclitaxel, mas a paciente evoluiu para óbito em seis meses.

Em 2000, Nayler et al.⁵ relataram oito casos de neoplasia com padrão vascular variável, apresentando combinações vasculares de neoplasias benignas e malignas, nomeando-a HEC,⁵ tendo sido incluído na classificação de tumores de tecidos moles e ósseos de 2002 da Organização Mundial da Saúde.³

O HEC é neoplasia extremamente rara, de comportamento limítrofe, que se diferencia dos demais hemangioendoteliomas por suas típicas características histopatológicas.¹⁻⁴ Sua incidência por idade é variável, existindo casos relatados em crianças e em idosos,² com média de idade de 39 anos, e predileção pelo sexo femi-

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501166>

☆ Como citar este artigo: Morgado de Abreu MAM, Ferreira CAA, Nai GA. Composite hemangioendothelioma: report of a rare neoplasm. An Bras Dermatol. 2025;101:501166.

☆☆ Trabalho realizado na Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP, Brasil.

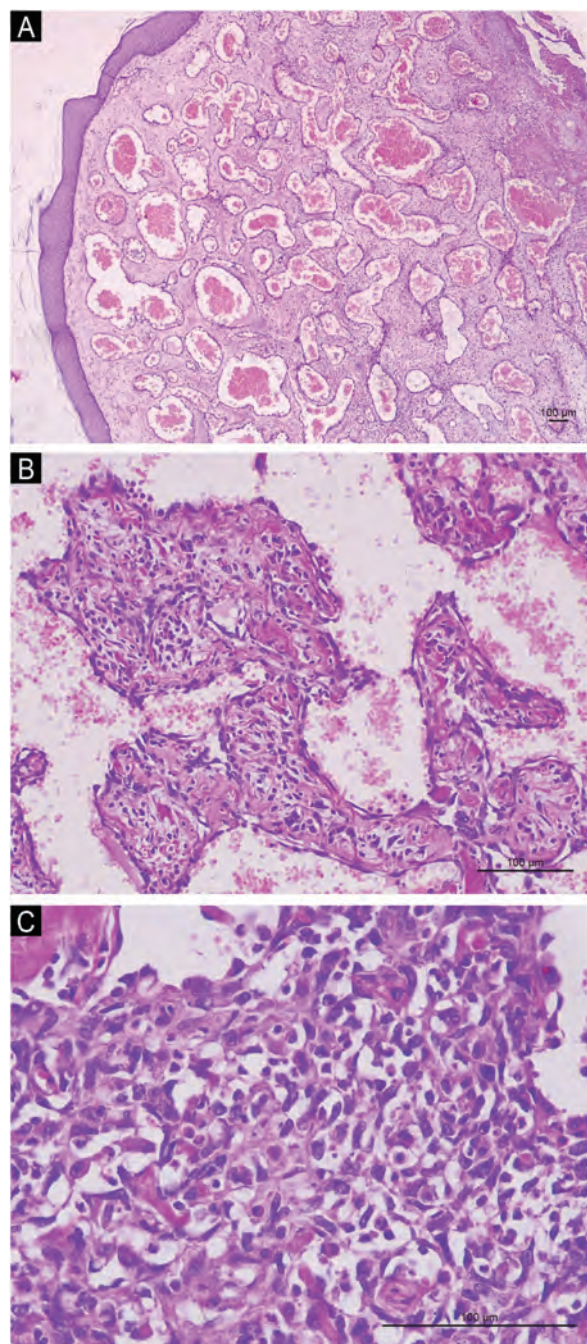


Figura 2 (A) Canais vasculares dilatados, de aspecto cavernoso, lembrando hemangioma comum na porção superficial da biópsia (aumento de 40×). (B) Observam-se vasos revestidos por células endoteliais cujos núcleos são frequentemente protuberantes (*hobnail*), lembrando hemangioendotelioma retiforme (aumento de 200×). (C) Pequenos espaços vasculares circundados por células com escasso citoplasma e núcleos, redondos e fusiformes, hiper cromáticos e irregulares, sugestivo de hemangioendotelioma kaposiforme (aumento de 400×). Em (A), (B) e (C): Hematoxilina & eosina; barra de escala: 100 µm.

nino (2,7:1).³ As lesões são clinicamente indistinguíveis de outras neoplasias vasculares, podendo manifestar-se como nódulos, placas ou ulcerações, a maioria localizada a nível cutâneo, principalmente, na porção distal das extremidades superiores e inferiores,¹⁻⁴ existindo relatos de localização extracutânea.⁶⁻⁸ A localização cutânea no tronco, como no presente caso, não é habitual.

O HEC é classificado como neoplasia maligna de baixo grau, evoluindo raramente com metástases, as quais ocorrem principalmente para linfonodos.²

O exame histopatológico demonstra associação de padrões vasculares benignos, como do hemangioma, e malignos, como do angiossarcoma, dentro da mesma lesão; a proporção de cada componente é variável.¹ O diagnóstico histopatológico requer a presença de pelo menos duas variantes do hemangioendotelioma.³ Os componentes predominantes, na maioria dos casos são de hemangioendotelioma retiforme, hemangioendotelioma epitelióide e hemangioma de células fusiformes.^{1,3} Mais raramente, áreas de angiossarcoma também estão presentes.

No caso aqui apresentado, a paciente relatava que o HEC surgiu após um ano da exérese de hemangioma diagnosticado apenas clinicamente no mesmo local, porém o exame histopatológico não foi realizado, o que leva ao questionamento se a lesão já não se tratava do HEC, pois o surgimento de HEC em cicatriz prévia de outra malformação vascular, assim como a transformação maligna de um hemangioma, são fatos extremamente raros.⁴

Não se sabe qual é a melhor abordagem terapêutica. Há relatos de quimioterapia, interferon-alfa, radioterapia e exérese da lesão com margens amplas.²

Enfatizamos a dificuldade em se realizar o diagnóstico do HEC, já que a lesão é clinicamente indistinguível de outras neoplasias vasculares malignas e é rara, além de requerer a participação de patologista experiente.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Editor

Ana Maria Roselino.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Marilda A. M. Morgado de Abreu: Concepção e o planejamento do estudo; revisão crítica da literatura, obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em con-

duta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação da versão final do manuscrito.

Carolina A. de A. Ferreira: Elaboração e redação do artigo, obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura.

Gisele A. Nai: Revisão crítica da literatura, obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Biagioli M, Sbrano P, Miracco C, Fimiani M. Composite cutaneous haemangioendothelioma: case report and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30:385–7.
2. Mahmoudizad R, Samrao A, Bentow JJ, Peng SK, Bhatia N. Composite hemangioendothelioma: an unusual presentation of a rare vascular tumor. *Am J Clin Pathol*. 2014;141:732–6.
3. Stojšić Z, Brasanac D, Stojanović M, Borčić M. Cutaneous composite hemangioendothelioma: case report and review of published reports. *Ann Saudi Med*. 2014;34:182–8.
4. Chu YC, Choi SJ, Park IS, Kim L, Han JY, Kim JM. Composite hemangioendothelioma- a case report. *Korean J Pathol*. 2006;40:142–7.
5. Nayler SJ, Rubin BP, Calonje E, Chan JK, Fletcher CD. Composite haemangioendothelioma: a complex, low-grade vascular lesion mimicking angiosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:352–61.
6. Cakir E, Demirag F, Gulhan F, Oz G, Tassepe I. Mediastinal composite hemangioendothelioma. A rare tumor at an unusual location. *Tumori*. 2009;95:98–100.
7. Zhang J, Wu B, Zhou GQ, Zhang RS, Wei X, Yu B, et al. Composite hemangioendothelioma arising from the kidney: case report with review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6:1935–41.
8. Schaeffer T, Glatz K, Eckstein FS, Matt P. Composite haemangioendothelioma in the heart: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2023;7, yta343.

Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu *,
Carolina Aparecida de Almeida Ferreira 
e Gisele Alborghetti Nai 

Departamento de Dermatologia, Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: marilda@morgadoeabreu.com.br
(M.A. Morgado de Abreu).

Recebido em 22 de agosto de 2024; aceito em 1 de outubro de 2024



CARTAS - CASO CLÍNICO

Técnica de *derm dotting* para detectar componente microinvasivo em lentigo maligno e subsequente controle de margem com técnica de excisão em estágios modificada ☆☆☆



Prezado Editor,

A detecção de microinvasão no lentigo maligno (LM) é crucial para o estadiamento e o tratamento precisos. Diversas técnicas foram propostas para marcar áreas de interesse para análise histológica, mas seu uso em LM é limitado. A microscopia confocal de reflectância (MCR) pode auxiliar nesse processo, embora a identificação de melanócitos atípicos microinvasivos permaneça desafiadora. Descreve-se abordagem prática utilizando o método *derm dotting* (DD) para avaliar a microinvasão e, ao mesmo tempo, controlar as margens periféricas durante a cirurgia.

Paciente do sexo masculino, de 72 anos, apresentou mácula policrômica de 2,5cm no dorso nasal, de crescimento progressivo e com alterações de cor ao longo do último ano. A biopsia incisional confirmou LM, e o paciente foi encaminhado para avaliação completa das margens periféricas. A dermatoscopia revelou duas áreas excêntricas hiperpigmentadas bem definidas com linhas anguladas, estruturas romboides, pigmentação folicular assimétrica e manchas escuras, interrompidas por uma zona central marrom-clara com padrão de pseudo-rede. Após discussão com o comitê de melanoma, optou-se pela técnica de excisão estagiada modificada (MSET) como procedimento de “Mohs lento” para avaliar 100% das margens periféricas, em vez de usar secções radiais embebidas em parafina.

Antes da redução do volume da porção central do melanoma, decidiu-se realizar a técnica de DD *in vivo*. Foram marcadas seletivamente (com esmalte vermelho) as áreas dermatoscópicas de manchas escuras irregulares e aberturas foliculares pigmentadas para garantir que fossem processadas e examinadas ao microscópio (fig. 1B). Reduziu-se o volume do tumor, e o mesmo foi enviado em secções embebidas em parafina para avaliação prognóstica. Para avaliação da margem, foram excisados quatro quadrantes periféricos de pele de 5mm além do perímetro dermatoscópico, marcando cada um com sutura na borda distal, orientada no sentido horário (fig. 1C). Suturas adicionais foram colocadas para referência, caso fosse necessária excisão adicional. A histologia revelou LM invasivo com espessura de Breslow de 0,42 mm, sem ulceração e com duas margens positivas (1 e 2; fig. 1D). As margens envolvidas foram imediatamente ampliadas, comprovando-se que todas estavam livres de tumor. O defeito foi reparado com enxerto de espessura total.

O processamento convencional de biópsia de pele pode não identificar áreas-chave entre cortes seriados. Técnicas de marcação dermatoscópica aprimoram a análise histopatológica, destacando essas regiões.^{1,2} Para esse fim, *punches*, suturas ou esmalte de unha têm sido sugeridos. Este último tem a vantagem de não ser alterado durante o processamento da amostra nem afetar a avaliação histológica. Por outro lado, técnicas não invasivas, como MCR ou tomografia de coerência óptica, podem ser utilizadas para esse fim; no entanto, seu alto custo e baixa disponibilidade dificultam seu uso.

Haspeslagh et al., utilizando DD *ex vivo* em 8.584 biópsias, demonstraram que o diagnóstico de margens afetadas em câncer de pele não melanoma aumentou significativamente com o uso dessa técnica. O mesmo ocorreu com o diagnóstico do grau de displasia em nevos melanocíticos e a presença de ulceração em melanoma.³

A técnica de DD foi originalmente descrita com marcação dermatoscópica *in vivo*, mas também há relatos utilizando a modalidade *ex vivo*.^{1,4} Para fins de marcação, a DD *in vivo* tem a vantagem de que certas estruturas, especialmente aquelas de origem vascular, não são alteradas.

Que seja de conhecimento dos autores, até o momento não há relatos do uso específico de DD em LM para detectar focos microinvasivos. Peruih-Bagolini et al. descreveram manchas irregulares e linhas anguladas como preditores dermatoscópicos significantes de LM invasivo.⁵ Assim como no caso relatado, geralmente utilizam-se esses achados para

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501191>

☆ Como citar este artigo: Lobos-Guede N, Vargas-Mora P, Coulon G, Caussade C, Darlic V, Delgado M. Derm dotting technique to detect micro-invasive component in lentigo maligna and subsequent margin control with a modified staged excision technique. *An Bras Dermatol.* 2025;100:501191.

☆☆ Trabalho realizado na Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

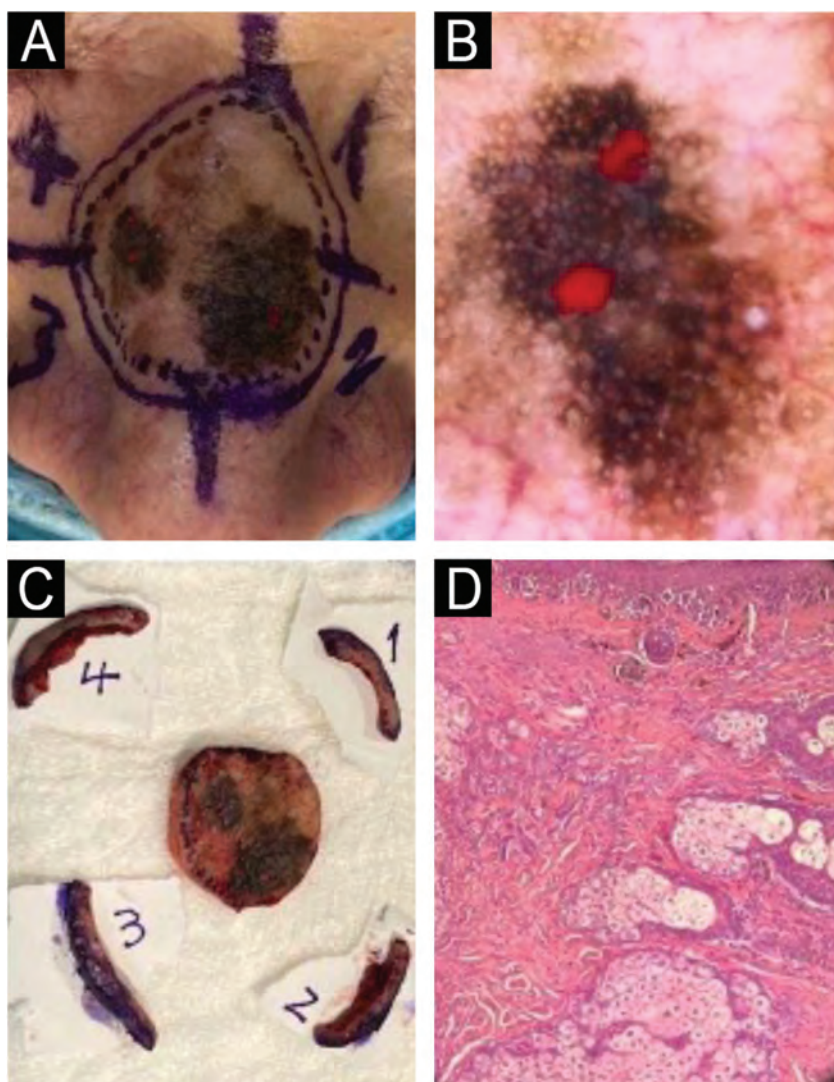


Figura 1 (A) Imagem clínica pré-operatória de lentigo maligno no dorso nasal. (B) Imagem de *derm dotting in vivo* mostrando áreas suspeitas de componentes invasivos na dermatoscopia, marcadas com esmalte vermelho. (C) Redução tumoral do lentigo maligno central e quatro quadrantes de perímetro de 5 mm guiados por dermatoscopia. (D) Histopatologia: envolvimento extenso de melanoma *in situ* e foco microinvasivo de 0,42 mm de Breslow (Hematoxilina & eosina, 10×; cortes permanentes embebidos em parafina).

indicar o uso de DD e encontrar correlação positiva com os focos microinvasivos.

A DD também pode propiciar tomar outras decisões diagnósticas e terapêuticas, uma vez que a detecção de focos microinvasivos permitiria descartar tratamentos não cirúrgicos, como o imiquimode. Além disso, a detecção de focos invasivos torna possível tomar decisões como a realização de um linfonodo sentinela.

Neste caso, as margens periféricas ou profundas não foram expandidas após a identificação de focos microinvasivos, pois essas células atípicas estavam confinadas ao centro de citorredução, com envolvimento apenas *in situ* na periferia. Os benefícios do aumento de margens em LM microinvasivos ainda não foram comprovados, necessitando de mais estudos longitudinais. No entanto, dada a avaliação histológica completa fornecida pela MSET, seu

uso parece razoável, particularmente para lesões faciais extensas.

Apresenta-se técnica guiada por dermatoscopia simples e econômica para marcar áreas de interesse para análise histológica, auxiliando na detecção de componentes invasivos. Simultaneamente, a MSET possibilitou a avaliação completa das margens periféricas, otimizando o tempo cirúrgico.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Nelson Lobos: Aprovação da versão final do manuscrito; Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Pablo Vargas: Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Gabriela Coulon: Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Chantal Caussade: Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Valentina Darlic: Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Magdalena Delgado: Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Sílvio Alencar Marques.

Referências

1. Haspeslagh M, Degryse N, De Wispelaere I. Routine use of ex vivo dermoscopy with "derm dotting" in dermatopathology. *Am J Dermatopathol*. 2013;35:867–9.
2. Moreno Romero JA, Pérez Muñoz N, Campoy Sánchez A, Urbano Carrillo M, Fernández Figueras MT. Derm dotting: A new technique that improves diagnostic precision in the evaluation of skin lesions. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2019;110:193–6.

3. Haspeslagh M, Hoorens I, Degryse N, De Wispelaere I, Degroote A, Van Belle S, et al. Pathologic evaluation of skin tumors with ex vivo dermoscopy with derm dotting. *JAMA Dermatol*. 2017;153:154–61.
4. Lanssens S, Vossaert K, De Schepper S. In vivo derm dotting: An easy and inexpensive way for clinicopathological correlation. *Dermatol Pract Concept*. 2019;9:71–2.
5. Peruih-Bagolini L, Apalla Z, González-Cuevas R, Lallas K, Papageorgiou C, Bobos M, et al. Dermoscopic predictors to discriminate between in situ and early invasive lentigo maligna melanoma: A retrospective observational study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:269–71.

Nelson Lobos-Guede ^{a,b,c,*}, Pablo Vargas-Mora ^{a,b}, Gabriela Coulon ^c, Chantal Caussade ^d, Valentina Darlic ^e e Magdalena Delgado ^f

^a Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Unidade de Dermato-oncologia, Instituto Nacional del Cancer, Santiago, Chile

^b Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^c Departamento de Dermatologia, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

^d Faculdade de Medicina, Universidad de los Andes, Santiago, Chile

^e Faculdade de Medicina, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

^f Departamento de Patologia, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

* Autor para correspondência.

E-mail: nelsonlobosguede@gmail.com (N. Lobos-Guede).

Recebido em 27 de fevereiro de 2025; aceito em 31 de março de 2025



CARTAS - CASO CLÍNICO

Sarcoma de Kaposi sobre cicatrizes de Mpox – Relato de caso ☆☆☆



Prezado Editor,

O sarcoma de Kaposi (SK) é tumor angioproliferativo causado pela infecção por herpesvírus humano-8 (HHV-8), frequentemente observado em pacientes imunocomprometidos, particularmente aqueles com HIV/AIDS.¹ Similarmente associada ao HIV, existe a *Monkey pox* (Mpox), uma zoonose viral com semelhanças com a varíola, mas com sintomas mais brandos. Ganhou atenção global durante o retorno à normalidade pós-COVID-19 e foi declarada emergência de saúde pública de importância internacional pela Organização Mundial da Saúde em agosto de 2024.² A Mpox tipicamente se manifesta como pródromo semelhante ao da gripe, seguido por erupção cutânea semelhante à varíola, principalmente após contato interpessoal próximo.³ Embora o SK e a Mpox tenham etiologias e apresentações clínicas distintas, eles compartilham uma conexão por meio de suas manifestações únicas em indivíduos infectados pelo HIV. Atualmente, não há relatos publicados descrevendo a coexistência, sobreposição ou interação entre essas condições. O objetivo dos autores é apresentar e discutir um caso de SK que surgiu sobre lesões prévias de Mpox.

Paciente do sexo masculino, de 22 anos, apresentou febre, astenia, cefaleia, tosse e odinofagia, seguidos por mais de 300 pústulas umbilicadas e crostas nas regiões genital, perianal e dos membros (fig. 1A). A Mpox foi confirmada por PCR a partir das superfícies das lesões, e o paciente foi diagnosticado concomitantemente com HIV. Ele necessitou de hospitalização e tratamento com tecovirimat 600mg a cada 12 horas por 14 dias. Durante a hospitalização, placas eritematovioláceas foram observadas no membro superior direito, as quais o paciente relatou existirem há mais de

um ano (fig. 1B). A histopatologia confirmou a suspeita de SK, configurando AIDS. Cerca de 30 dias depois, conforme as lesões de Mpox progrediram para a fase de formação de crostas, placas violáceas apareceram na coxa esquerda sobre pústulas previamente cicatrizadas, aumentando progressivamente e desenvolvendo morfologia angiomatosa (fig. 2). Foi realizada biópsia de pele, com histopatologia evidenciando estruturas vasculares irregulares com espaços em fenda e proliferação de células endoteliais, além de células fusiformes com núcleos exibindo padrões alongados e vesiculares (fig. 3). A análise imuno-histoquímica demonstrou positividade para HHV-8, juntamente com CD34 e ERG, confirmando o diagnóstico de SK. O paciente iniciou quimioterapia com doxorrubicina, obtendo discreta redução e melhora da coloração violácea após um ano, embora persistissem grandes nódulos anetodérmicos residuais (fig. 4). Os exames de imagem revelaram extensão para os músculos quadríceps e feixes vasculares ilíacos/femorais.

Existe relação inversa bem conhecida entre a contagem de CD4 e o risco de desenvolvimento de SK.¹ Indivíduos imunocomprometidos, como aqueles com HIV/AIDS, também apresentam alto risco de infecção grave por Mpox e suas sequelas, como visto aqui com mais de 300 lesões, qualificando o paciente para tratamento com tecovirimat.³ O desenvolvimento de lesões atípicas sobre a topografia de Mpox anterior destaca a possível ocorrência de fenômenos mais comumente descritos em outras condições dermatológicas. Por exemplo, a resposta isomórfica de Koebner se refere ao desenvolvimento de lesões de uma condição preexistente em locais de lesão cutânea, enquanto a resposta isotópica de Wolf descreve a ocorrência de uma doença nova e não relacionada no local de uma doença previamente resolvida.^{4,5} Uma revisão de mais de 500 pacientes com SK identificou apenas três casos do fenômeno isotópico de Wolf, todos ocorrendo após doenças bolhosas. Nenhum foi descrito após Mpox ou outras doenças infecciosas.⁶ Além disso, não há relatos de resposta isomórfica de Koebner envolvendo Mpox.

No caso relatado, o SK apresentou-se precisamente na configuração das lesões de Mpox, sugerindo resposta isotópica. Entretanto, o paciente apresentou SK preexistente no braço, que surgiu antes da Mpox, complicando a classificação. Embora não seja possível classificar definitivamente se a condição representa fenômeno isotópico ou isomórfico, sua ocorrência pode ser explicada pelo antigo conceito de *locus minoris resistentiae*, que descreve a suscetibilidade de uma área vulnerável ou imunocomprometida

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501186>

☆ Como citar este artigo: Ribeiro Junior JP, Jabour TBF, Barros LFS, Rego JCG. Kaposi's sarcoma overlying Mpox scars – Case report. *An Bras Dermatol*. 2025;100:501186.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Hospital Universitário Onofre Lopes, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.



Figura 1 Resultados da admissão de um paciente de 22 anos hospitalizado por *Monkey Pox* (Mpox) com diagnóstico recente de HIV. Lesões de Mpox na coxa do paciente (A) e lesões de sarcoma de Kaposi presentes antes da Mpox (B).

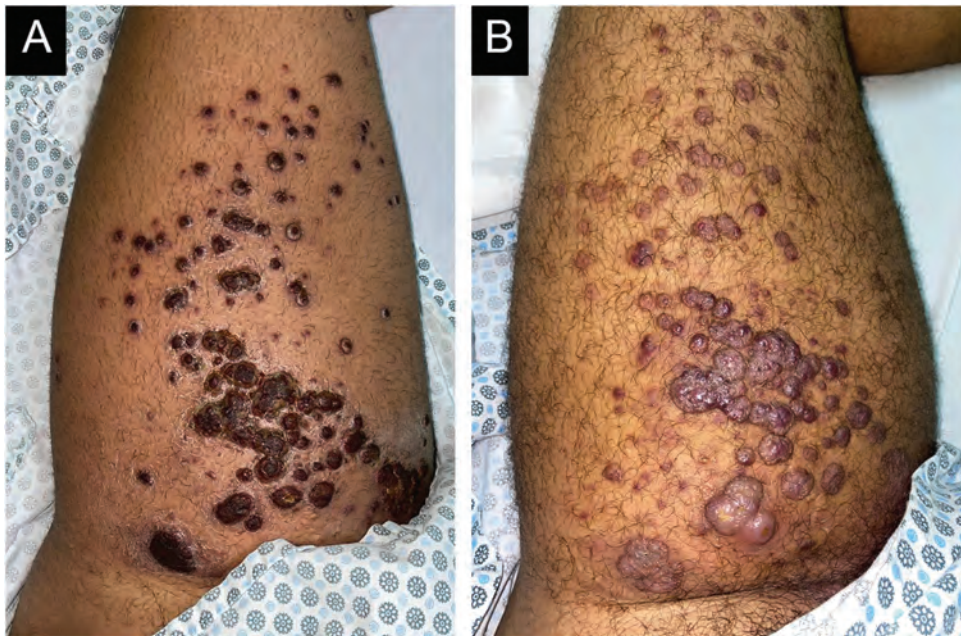


Figura 2 Evolução das lesões da fase crostosa do Mpox (A) para o padrão angiomatoso (B), configurando sarcoma de Kaposi sobrepondo as cicatrizes de Mpox.

da pele a desenvolver lesões.⁵ O próprio fenômeno isotópico de Wolf tem sido questionado como entidade distinta por autores como Happle e Kluger,⁵ que propõem que um local previamente afetado por uma dermatose permanece inerentemente vulnerável. Essa perspectiva sugere que todos esses casos podem potencialmente representar exemplos do fenômeno de Koebner.

Este relato traz uma nova apresentação, conectando e revisitando conceitos tipicamente aplicados a outras dermatoses. Destacamos a necessidade de ampliar as hipóteses diagnósticas, principalmente diante da crescente prevalência de casos de MPox, e enfatizamos o reconhecimento e o tratamento precoces desta afecção.

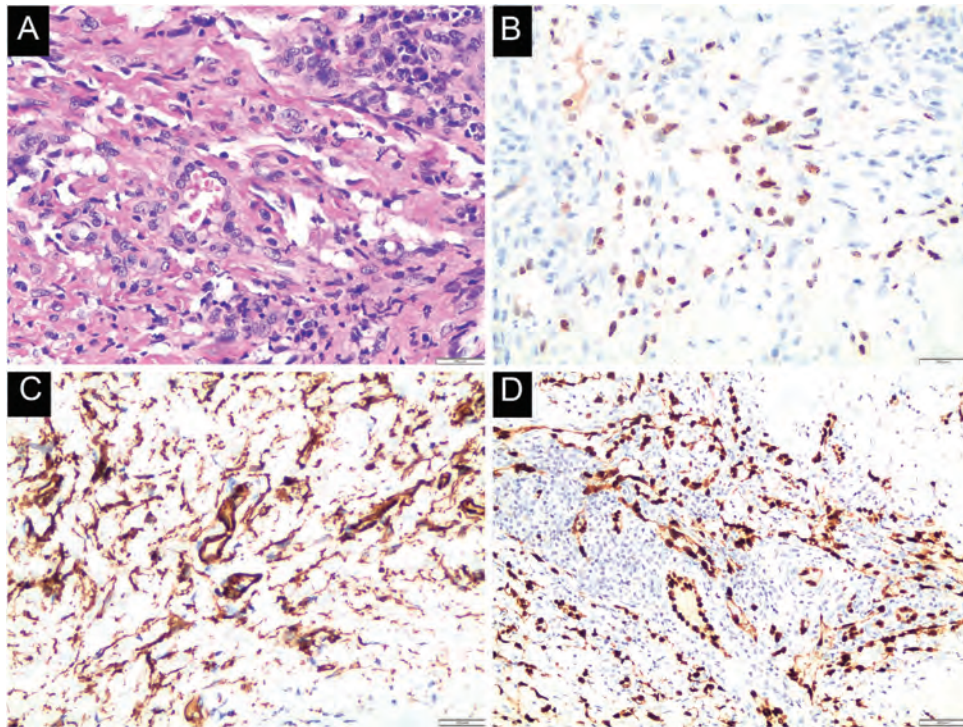


Figura 3 Achados histopatológicos. A, Coloração de hematoxilina & eosina, 100×, mostrando espaços vasculares irregulares em forma de fenda, revestidos por células endoteliais e proliferação de células fusiformes. Colorações imuno-histoquímicas, com aumento de 100×; positivas para herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8) (B), CD34 (C) e gene relacionado à ETS (ERG; D).



Figura 4 Lesões de sarcoma de Kaposi antes (A) e depois (B) da quimioterapia.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

José Paulo Ribeiro Júnior: Concepção e desenho do estudo; levantamento, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante.

Thaís Barros Felipe Jabour: Levantamento, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante.

Liana Franco de Sousa Barros: Levantamento, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante.

Juliana Carlos Gonçalves Rego: Concepção e desenho do estudo; revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Hiram Larangeira de Almeida Jr.

Referências

1. Etemad SA, Dewan AK. Kaposi sarcoma updates. *Dermatol Clin*. 2019;37:505–17.
2. Gostin LO, Jha AK, Finch A. The Mpox global health emergency - a time for solidarity and equity. *N Engl J Med*. 2024;391:1265–7.
3. Elsayed S, Bondy L, Hanage WP. Monkeypox virus infections in humans. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35:e0009222.
4. Wolf R, Wolf D, Ruocco V, Ruocco E. Wolf's isotopic response: the first attempt to introduce the concept of vulnerable areas in dermatology. *Clin Dermatol*. 2014;32:557–60.
5. Happle R, Kluger N. Koebner's sheep in Wolf's clothing: does the isotopic response exist as a distinct phenomenon? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:542–3.
6. Brambilla L, Aromolo IF, Buffon S, Benaglia C, Tournalaki A. Koebner phenomenon in Kaposi's sarcoma: a large single-center case series and review of current knowledge. *J Cutan Med Surg*. 2023;27:102–7.

José Paulo Ribeiro Júnior ^{a,*},
Thaís Barros Felipe Jabour ^b,
Liana Franco de Sousa Barros ^b
e Juliana Carlos Gonçalves Rego ^a

^a Departamento de Dermatologia, Hospital Universitário Onofre Lopes, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil

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

* Autor para correspondência.

E-mail: josepaulojr@outlook.com (J.P. Ribeiro Júnior).

Recebido em 7 de janeiro de 2025; aceito em 13 de fevereiro de 2025



CARTAS - CASO CLÍNICO

Angio-histiocitoma de células multinucleadas: entidade independente ou variante de dermatofibroma? Rosetas e linhas brancas brilhantes como novos achados dermatoscópicos ☆,☆☆



Prezado Editor,

O angio-histiocitoma de células multinucleadas (ACM) é uma proliferação vascular e fibro-histiocítica benigna incomum, que afeta predominantemente mulheres com idade entre 40 e 70 anos.¹ Clinicamente, apresenta-se como pápulas violáceas ou acastanhadas assintomáticas, solitárias ou agrupadas, localizadas principalmente no dorso das mãos e extremidades, embora formas generalizadas também tenham sido descritas.^{1,2} Essas lesões podem assemelhar-se ao granuloma anular, sarcoidose, sarcoma de Kaposi, líquen plano ou dermatofibroma.¹

Tradicionalmente, o ACM tem sido descrito como tumor cutâneo vascular. Embora sua patogênese permaneça obscura, observações recentes sugerem que pode representar processo fibro-histiocítico ou condição inflamatória crônica com hiperplasia fibro-histiocítica e vascular.^{2,3} Hipóteses controversas propõem o ACM como variante particular do dermatofibroma, enquanto outras argumentam que se trata de entidade distinta com características clínicas, histológicas e imuno-histoquímicas únicas.^{2,4} A influência dos hormônios femininos em sua patogênese também foi sugerida, apoiada pela identificação do receptor de estrogênio alfa em células intersticiais e multinucleadas, o que pode explicar sua maior prevalência em mulheres.⁵

Histologicamente, o ACM é caracterizado por proliferação de capilares e vênulas na derme superficial e média, acompanhada por células endoteliais proeminentes. Fibras de colágeno espessadas paralelas à epiderme e acantose frequente da epiderme também são observadas. O achado mais marcante, embora não patognomônico, é a presença de células gigantes multinucleadas, tipicamente positivas para vimentina e fator XIIIa, com positividade variável para CD68. Essas células também são encontradas em outras proliferações fibro-histiocíticas, incluindo dermatofibromas, angiofibromas e pápulas fibrosas nasais, com proliferação vascular secundária. Isso corrobora a hipótese de que a ACM seja um processo fibro-histiocítico.¹

Poucos estudos abordaram a dermatoscopia do ACM. Valerón-Almazán et al. foram os primeiros a descrever suas características dermatoscópicas, identificando três padrões estruturais principais: áreas avermelhadas difusas (correspondentes a vasos dilatados), manchas esbranquiçadas (associadas a espessamento do colágeno) e áreas periféricas reticuladas finas (provavelmente representando melanina em cristas epidérmicas).⁶ Apesar do número crescente de casos relatados, não foram encontradas descrições dermatoscópicas adicionais de ACM na literatura.

Aqui são apresentados quatro casos de ACM confirmados histologicamente com descrições dermatoscópicas, resumidos na tabela 1. Três pacientes eram do sexo feminino, e a faixa etária variou de 60 a 65 anos. O exame histológico revelou características de ACM, incluindo células gigantes multinucleadas, fibras colágenas espessadas paralelas à epiderme e proliferação de capilares espessados e pequenas vênulas na derme superficial e média (fig. 1). A imuno-histoquímica não foi realizada nesses casos, pois as imagens histológicas e a correlação clinicopatológica foram consistentes com o diagnóstico de ACM. Todos os casos apresentaram lesões clinicamente semelhantes: pápulas violáceas ou acastanhadas planas com menos de 1 cm localizadas no dorso das mãos (fig. 2). As estruturas dermatoscópicas observadas incluíram rosetas, linhas brancas brilhantes, áreas rosadas, esbranquiçadas e marroms homogêneas, periferia marrom homogênea, pontos vasculares e padrões reticulados esbranquiçados (fig. 3). Todas essas estruturas, exceto rosetas e linhas brancas brilhantes, foram descritas anteriormente por Zeballos et al. para dermatofibromas.⁷ Na dermatoscopia de luz polarizada, três casos apresentaram rosetas e três casos exibiram linhas brancas brilhantes (dois casos apresentaram ambas

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501183>

☆ Como citar este artigo: Becerril Andrés S, de la Rosa Fernández E, del Pozo Losada J. Multinucleated cell angiohistiocytoma: independent entity or variant of dermatofibroma? Rosettes and shiny white lines as new dermoscopic findings. An Bras Dermatol. 2025;100:501183.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, Espanha.

Tabela 1 Resumo das características clínicas e dermatoscópicas

		Caso A (figs. 2A, 3A)	Caso B (figs. 2B, 3B)	Caso C (figs. 2C, 3C)	Caso D (figs. 2D, 3D)
Sexo		Feminino	Feminino	Feminino	Masculino
Idade (anos)		65	65	60	61
Localização		Dorsal da mão esquerda	Dorsal da mão esquerda	Dorso de ambas as mãos	Dorsal da mão direita
Evolução (anos)		3	3	5	7
Estruturas dermoscópicas (Fig. 2)	Rosetas (→)	+	+	+	—
	Linhas brancas brilhantes (=)	+	+	—	+
	Padrão reticulado esbranquiçado (×)	+	+	—	—
	Pontos vasculares (>)	+	+	—	+
	Áreas difusas rosadas	+	+	+	+
	Áreas difusas esbranquiçadas	+	+	+	—
	Áreas difusas marrons	+	+	+	—
	Periferia marrom homogênea (*)	+	+	+	—

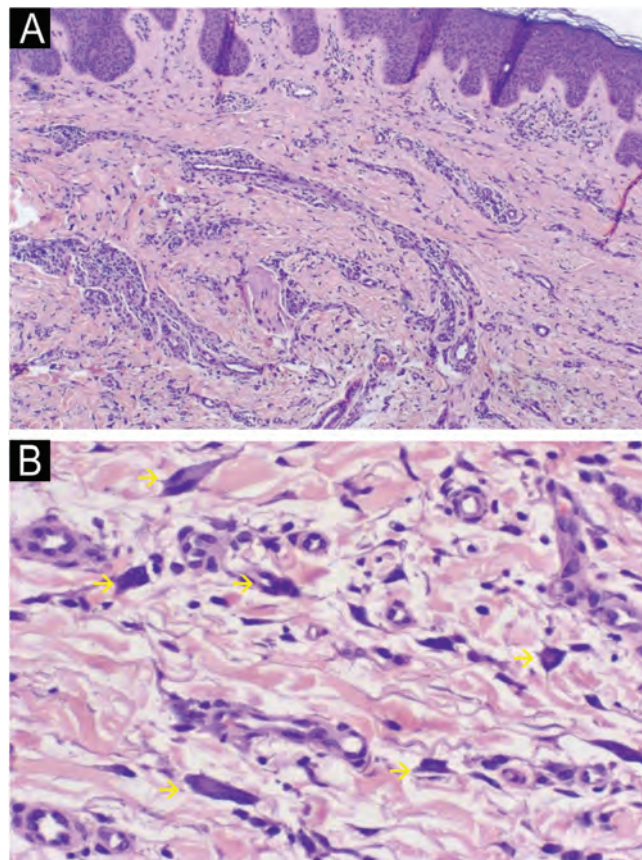


Figura 1 Imagem histológica. (A) Visão em baixa ampliação mostrando proliferação de capilares espessados e pequenas vênulas dentro de estroma fibrótico colagenoso na derme superficial e média (Hematoxilina & eosina, 100×). (B) Imagem em maior ampliação mostrando as células multinucleadas (setas amarelas) (Hematoxilina & eosina, 400×).



Figura 2 (A-D) Imagens clínicas. Pápulas violáceas ou acastanhadas, planas, com menos de 1 cm, agrupadas no dorso das mãos.

as estruturas), achados não descritos anteriormente em ACM.

Rosetas são um tipo de estrutura branca brilhante, visível apenas sob dermatoscopia de luz polarizada, caracterizada por quatro pontos brancos brilhantes dispostos como um trevo de quatro folhas.^{8,9} Ao contrário de linhas e áreas brilhantes, provavelmente causadas por alterações dérmicas fibróticas, a correlação histopatológica exata das rosetas permanece desconhecida. Acredita-se que rosetas menores (0,1–0,2 mm) resultem principalmente da polarização do material queratínico no nível infundibular nas aberturas apendiculares, enquanto rosetas maiores (0,3–0,5 mm) possam ser decorrentes de fibrose perifolicular concêntrica. Historicamente, rosetas eram consideradas comuns em ceratoses actínicas e carcinoma espinocelular. No entanto, elas foram observadas em múltiplas lesões não queratinocíticas e inflamatórias, incluindo dermatofibromas, embora com pouca frequência.^{8,9}

Linhas brancas brilhantes podem parecer ortogonais, paralelas, centrífugas ou mais desorganizadas e são causadas principalmente pela polarização de feixes fibrosos hialinos espessados. Elas têm sido frequentemente descritas em dermatofibromas e cicatrizes, bem como em outras lesões, como melanoma, nevo de Spitz, carcinoma basocelular e poroceratose.¹⁰

Aqui, são apresentados novos achados dermatoscópicos para ACM, destacando a importância desta ferramenta na caracterização da entidade. Embora rosetas e outras estruturas dermatoscópicas não sejam específicas de nenhuma condição, sua presença pode auxiliar no diagnóstico diferencial de outras afecções que mimetizam clinicamente o ACM, como sarcoma de Kaposi, líquen plano, sarcoidose, granuloma anular ou verrugas virais.⁶ Foram observadas semelhanças dermatoscópicas significantes entre o ACM e dermatofibroma, apoiando a hipótese de que o ACM possa de fato representar uma entidade de origem histiocítica.

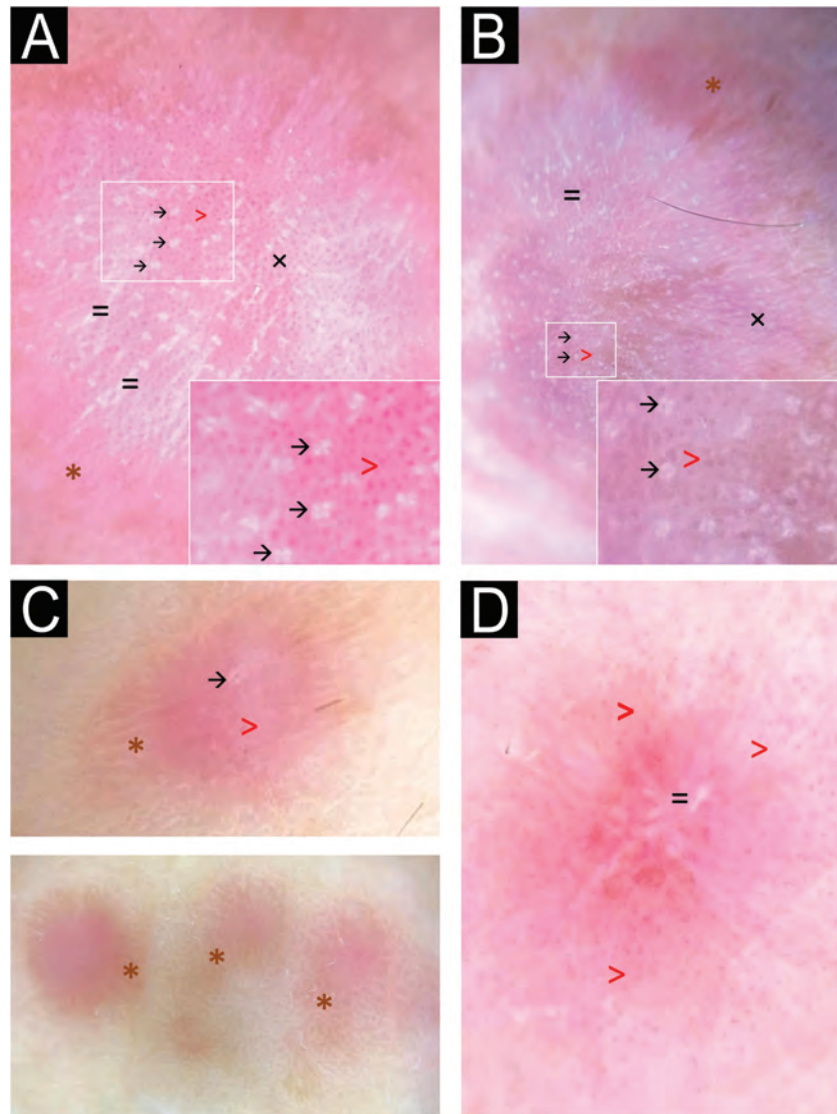


Figura 3 (A-D) Imagens dermatoscópicas. Estruturas observadas incluem periferia marrom homogênea (*), pontos vasculares (>), rosetas (→), linhas brancas brilhantes (=) e padrão reticulado esbranquiçado (×). Áreas difusas rosadas, marrons e/ou esbranquiçadas foram observadas em todos os casos, com algumas lesões mostrando periferia marrom homogênea (*). Pontos vasculares regulares (>) foram observados em todos os casos. Os painéis A e B destacaram múltiplas rosetas com distribuição e orientação consistentes, enquanto o painel C revelou uma única roseta no centro da lesão (→). Os painéis A e B também mostraram múltiplas linhas brancas brilhantes difusamente distribuídas, com algumas localizadas no centro da lesão no painel B (=). Áreas reticuladas esbranquiçadas (×) também foram observadas nos painéis A e B.

Editor

Hiram Larangeira de Almeida Jr.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Sara Becerril Andrés: Idealizou o estudo; conduziu a revisão da literatura, obteve e analisou os dados clínicos e redigiu a versão original do manuscrito.

Eduardo de la Rosa Fernández: Auxiliou na interpretação dos achados e revisou a versão final do manuscrito para aprovação.

Jesús del Pozo Losada: Contribuiu para o manejo clínico do paciente, forneceu informações especializadas na seção de discussão e revisou a versão final do manuscrito para aprovação.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Grgurich E, Quinn K, Oram C, McClain R, Lountzis N. Multinucleate cell angiohistiocytoma: case report and literature review. *J Cutan Pathol*. 2019;46:59–61.
2. Jia QN, Qiao J, Qu T. Generalized multinucleate cell angiohistiocytoma with possible origin from fibroblasts: A clinicopathological study of 15 cases. *J Dermatol*. 2021;48:114–9.
3. Frew JW. Multinucleate cell angiohistiocytoma: clinicopathological correlation of 142 cases with insights into etiology and pathogenesis. *Am J Dermatopathol*. 2015;37:222–8.
4. Roy SF, Dong D, Myung P, McNiff JM. Multinucleate cell angiohistiocytoma: A clinicopathologic study of 62 cases and proposed diagnostic criteria. *J Cutan Pathol*. 2019;46:563–9.
5. Cesinaro AM, Roncati L, Maiorana A. Estrogen receptor alpha overexpression in multinucleate cell angiohistiocytoma: new insights into the pathogenesis of a reactive process. *Am J Dermatopathol*. 2010;32:655–9.
6. Valerón-Almazán P, Dehesa L, Santana N, Vilar J, Carretero G. Hallazgos dermatoscópicos del angiohistiocitoma de células multinucleadas: ¿una variante de dermatofibroma? [Dermoscopic features of multinucleate cell angiohistiocytoma: a variant of dermatofibroma?]. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:69–71.
7. Zaballos P, Puig S, Llambrich A, Malvehy J. Dermoscopy of dermatofibromas: a prospective morphological study of 412 cases. *Arch Dermatol*. 2008;144:75–83.
8. Alorainy M, Buchanan K, Nussinow T, Rabinowitz JB, Cyr P, Seiverling EV. A Systematic Review of Diagnoses with Rosettes Under Dermoscopy. *Dermatol Pract Concept*. 2024;14:e2024125.
9. Haspeslagh M, Noë M, De Wispelaere I, Degryse N, Vossaert K, Lanssens S, et al. Rosettes and other white shiny structures in polarized dermoscopy: histological correlate and optical explanation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:311–3.
10. Balagula Y, Braun RP, Rabinovitz HS, Dusza SW, Scope A, Liebman TN, et al. The significance of crystalline/chrysalis structures in the diagnosis of melanocytic and nonmelanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67, 194.e1-194.e1948.

Sara Becerril Andrés ^{a,*},
Eduardo de la Rosa Fernández ^b
e Jesús del Pozo Losada ^c

^a *Departamento de Dermatología, Hospital Universitario de La Plana, Castellón, Espanha*

^b *Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Espanha*

^c *Departamento de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, Espanha*

* Autor para correspondência.

E-mail: sarabecerrilandres@gmail.com (S.B. Andrés).

Recebido em 24 de novembro de 2024; aceito em 27 de janeiro de 2025



CARTAS - CASO CLÍNICO

Fasciite necrotizante causada por *Stenotrophomonas maltophilia* no pescoço de criança previamente hígida ☆,☆☆



Prezado Editor,

A fasciite necrotizante (FN) é infecção rara e potencialmente fatal dos tecidos moles que se espalha ao longo dos planos fasciais, resultando em necrose da fáscia e do tecido subcutâneo.¹ Em adultos, o envolvimento das estruturas da cabeça e do pescoço é incomum, e as extremidades inferiores e o tronco são as localizações mais prevalentes. Entretanto, em crianças, a incidência de lesões que ocorrem na cabeça e no pescoço é maior, relatada em 15% a 20%.² Este relato descreve o caso de uma criança que desenvolveu úlcera necrótica extensa no pescoço em decorrência de FN causada por *Stenotrophomonas maltophilia*.

Uma criança do sexo feminino, de 2 anos, previamente saudável, foi internada na unidade de terapia intensiva com febre, tosse e dispneia por 15 dias. Ela foi diagnosticada com insuficiência respiratória aguda, levando à intubação oro-traqueal. Cinco dias depois, apresentou edema nas regiões submandibular, submentoniana, retroauricular e occipital bilateralmente. Antibióticos empíricos de amplo espectro (vancomicina + meropenem) foram prescritos. Apesar da antibioticoterapia, as lesões progrediram e a paciente apresentou choque séptico, o que levou à transferência para hospital de alta complexidade para avaliação diagnóstica mais aprofundada. Ao exame dermatológico inicial, apresentou extensa úlcera necrótica no pescoço (figs. 1A e 1B). A tomografia computadorizada (TC) revelou espessamento e densificação difusos nos tecidos moles do pescoço (fig. 1C). A biópsia por *punch* e o exame histopatológico revelaram necrose coagulativa na epiderme, derme e hipoderme. Na fáscia, havia denso infiltrado neutrofílico com áreas

de necrose (fig. 2). Culturas de sangue, traqueia e pele foram obtidas, todas positivas para *S. maltophilia* sensível a levofloxacino e sulfametoxazol/trimetoprima. Os achados clinicopatológicos levaram ao diagnóstico de FN.

Com base nos resultados do antibiograma, foram feitos ajustes no regime antibiótico com a incorporação de levofloxacino e realizado desbridamento. Após melhora clínica, foi realizado o enxerto. A paciente evoluiu sem complicações, recebendo alta hospitalar sem sequelas duradouras (fig. 3).

A apresentação clínica inicial da FN é inespecífica, e a doença pode ser diagnosticada erroneamente como celulite, erisipela ou formação de abscesso.^{1,2} A FN frequentemente se inicia como ferida vermelha, quente e dolorosa. À medida que a doença progride, a dor local intensa transita para dormência ou analgesia.¹ A progressão do processo patológico envolve necrose do tecido subcutâneo e da fáscia, levando à trombose arterial, gangrena úmida e, por fim, necrose isquêmica da pele.^{1,3} Fatores inflamatórios levam a febre, taquicardia e, eventualmente, choque séptico.^{1,2}

Na população pediátrica, a FN apresenta características distintas em comparação aos adultos. Embora a FN seja frequentemente fatal em adultos, sua taxa de letalidade parece ser menor em crianças.⁴ Ao contrário de pacientes adultos, nos quais a FN é comum em pacientes imunossuprimidos e diabéticos, as crianças comumente afetadas são aquelas previamente hígidas.⁵ As características iniciais incluem traumas leves e graves, feridas cirúrgicas e lesões por varicela.² Além disso, ao contrário dos adultos, a FN é geralmente uma infecção monomicrobiana em crianças, mais comumente causada por *Streptococcus pyogenes*, e raramente é polimicrobiana.⁴

Stenotrophomonas maltophilia é um bacilo aeróbio gram-negativo que causa infecções oportunistas multirresistentes em pacientes hospitalizados.⁶ Essas infecções geralmente apresentam altas taxas de morbidade e mortalidade. O organismo pode formar biofilmes em várias superfícies. Embora o sistema respiratório seja o mais comumente afetado, *S. maltophilia* também foi relatada como causadora de infecções de pele, tecidos moles e trato biliar, endoftalmite e meningite.⁶ Os fatores de risco incluem terapia antimicrobiana de amplo espectro, permanência prolongada em unidade de terapia intensiva, ventilação mecânica prolongada, imunossupressão e uso de dispositivos intravasculares.⁶

A ausência de lesões características nos estágios iniciais da FN representa desafio diagnóstico significativo, resultando em atrasos no tratamento. No presente caso, o

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501179>

☆ Como citar este artigo: Carrascoza GG, Miyashiro D, Silva MP, Pinheiro TGB, Ribeiro SPP, Sanches JA. Necrotizing fasciitis caused by *Stenotrophomonas maltophilia* on the neck of a previously healthy child. An Bras Dermatol. 2025;100:501179.

☆☆ Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

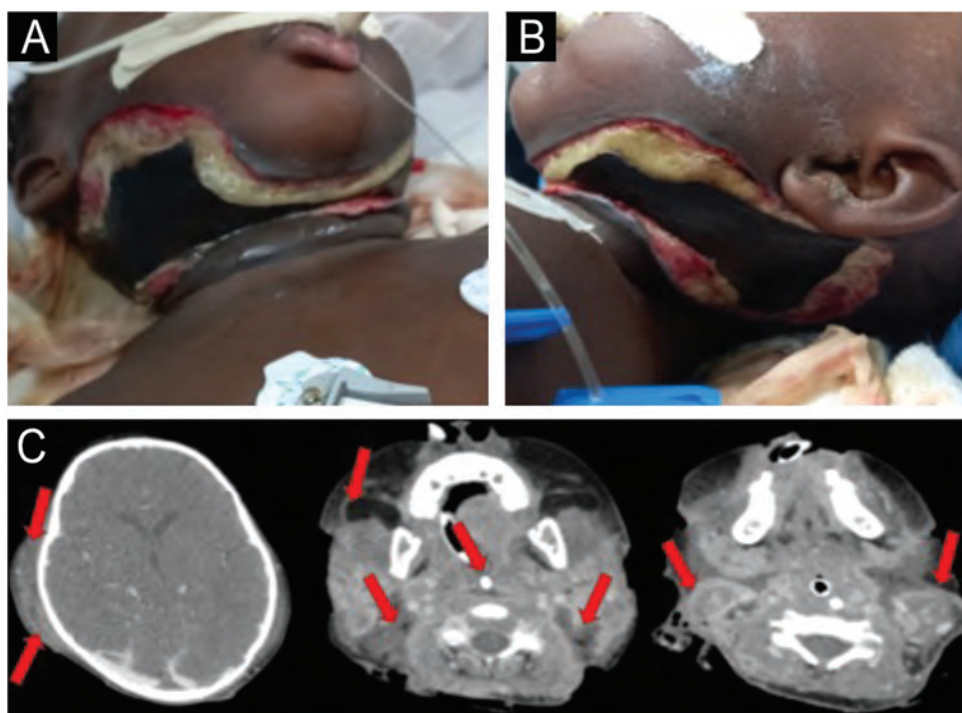


Figura 1 Úlcera necrótica extensa no pescoço (A) vista direita e anterior (B) vista esquerda (C). Tomografia computadorizada mostrando espessamento e densificação dos planos cervicais mioadiposos e realce fascial (setas).

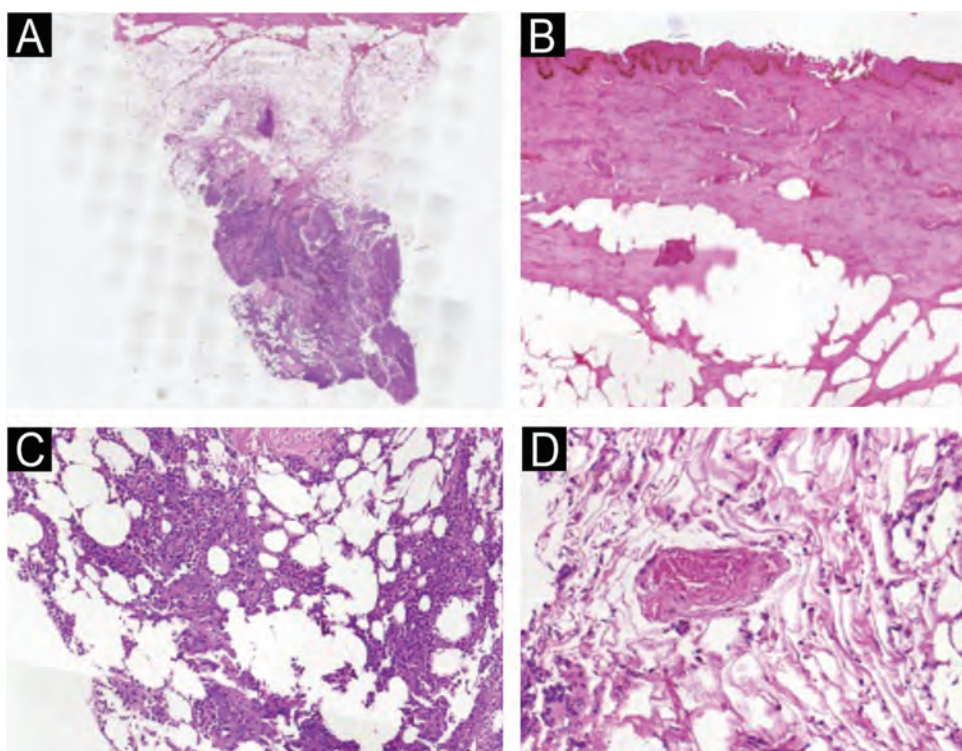


Figura 2 (A) Biopsia mostrando intenso infiltrado inflamatório na fáscia (Hematoxilina & eosina, 20 $\times$). (B) Epiderme com necrose coagulativa (Hematoxilina & eosina, 20 $\times$). (C) Na fáscia, intenso infiltrado neutrofílico, necrose (Hematoxilina & eosina, 20 $\times$) e (D) espessamento dos vasos (Hematoxilina & eosina, 20 $\times$).



Figura 3 Paciente após o tratamento.

diagnóstico tardio levou a choque séptico e necrose tecidual extensa, indicativos de doença avançada. Quando há suspeita de FN, é imprescindível a obtenção de exame de imagem com contraste (TC ou, preferencialmente, ressonância magnética) para avaliar alterações inflamatórias, edema, coleção de fluidos ou abscessos, realce fascial e formação de gás.^{1,2}

O desbridamento cirúrgico precoce e extenso é a base do tratamento. A reconstrução imediata não é recomendada e deve ser adiada até que a infecção seja contida.¹⁻⁶ As culturas obtidas do tecido podem orientar a terapia antibiótica de longo prazo.

Suporte financeiro

Nenhum.

Editor

Sílvia Alencar Marques.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Contribuição dos autores

Giovanna Gelli Carrascoza: Aprovação da versão final do manuscrito, revisão crítica da literatura, obtenção, análise e interpretação dos dados, participação intelectual em

conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica do manuscrito, elaboração e redação do manuscrito e concepção e planejamento do estudo.

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

Murilo Perin da Silva: Aprovação da versão final do manuscrito, obtenção, análise e interpretação dos dados, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica do manuscrito.

Talita Georgeana Baratieri Pinheiro: Aprovação da versão final do manuscrito, obtenção, análise e interpretação dos dados, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica do manuscrito.

Suheyly Pollyana Pereira Ribeiro: Aprovação da versão final do manuscrito, revisão crítica da literatura, obtenção, análise e interpretação dos dados, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica do manuscrito, elaboração e redação do manuscrito e concepção e planejamento do estudo.

José Antonio Sanches: Aprovação da versão final do manuscrito, revisão crítica da literatura, obtenção, análise e interpretação dos dados, participação efetiva na orientação da pesquisa, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica do manuscrito, elaboração e redação do manuscrito e concepção e planejamento do estudo.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Marques SA, Abbade LPF. Severe bacterial skin infections. *An Bras Dermatol*. 2020;95:407–17.
2. Miller LE, Shaye DA. Noma and Necrotizing Fasciitis of the Face and Neck. *Facial Plast Surg*. 2021;37:439–45.
3. Choi MS. Necrotizing fasciitis of the head and neck: a case report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2015;41:90–6.
4. Schröder A, Gerin A, Firth GB, Hoffmann KS, Grieve A, Oetzmann von Sochaczewski C. A systematic review of necrotising fasciitis in children from its first description in 1930 to 2018. *BMC Infect Dis*. 2019;19:317.
5. Bingöl-Koloğlu M, Yıldız RV, Alper B, Yağmurlu A, Ciftçi E, Gökçora IH, et al. Necrotizing fasciitis in children: diagnostic and therapeutic aspects. *J Pediatr Surg*. 2007;42:1892–7.
6. Karan NB, Kose R, Kalyoncu A, Sekeryapan B, Oter K, Findik H, et al. Fatal orbital necrotizing fasciitis secondary to *Stenotrophomonas maltophilia* associated stomatitis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2019;120:260–2.

Giovanna Gelli Carrascoza ^{a,*}, Denis Miyashiro ^a,
Murilo Perin da Silva ^a,
Talita Georgeana Baratieri Pinheiro ^b,
Suheyly Pollyana Pereira Ribeiro ^c
e José Antonio Sanches ^a

^a *Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

^b *Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

^c *Departamento de Radiologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

* Autor para correspondência.

E-mail: gi.carrascoza@gmail.com (G.G. Carrascoza).

Recebido em 30 de dezembro de 2024; aceito em 6 de fevereiro de 2025

CARTAS - CASO CLÍNICO

Reação liquenoide paradoxal durante tratamento com dupilumabe – Relato de caso e revisão de literatura☆☆



Prezado Editor,

Reações paradoxais (RPs) são definidas como o surgimento de novos distúrbios imunomediados ou a exacerbação de distúrbios imunomediados existentes após o início de terapias biológicas alvo.^{1,2} O dupilumabe, um inibidor da IL-4R α , é eficaz para dermatite atópica (DA), mas pode desencadear RP. Enquanto as dermatites paradoxais psoriasiformes e de cabeça e pescoço são comuns, as reações liquenoides permanecem raras.² O presente caso descreve reação liquenoide paradoxal induzida por dupilumabe com eritrodermia e apresenta revisão da literatura existente para identificar padrões clínicos.

Paciente do sexo masculino, de 64 anos, apresentava DA refratária e desenvolveu eritrodermia quatro meses após o início da terapia com dupilumabe. O paciente relatou melhora do prurido e das lesões após a primeira dose de dupilumabe (600 mg). No entanto, começou a desenvolver manchas eritematoescamosas e pruriginosas desde a segunda dose de dupilumabe (300 mg em semanas alternadas), que progrediram gradualmente para eritrodermia e hiperpigmentação. O exame físico revelou eritema difuso, descamação e pápulas violáceas simétricas no dorso das mãos (fig. 1A–C). A histopatologia demonstrou dermatite liquenoide, com paraceratose, queratinócitos necróticos e infiltrado dérmico em faixa de linfócitos e histiócitos (fig. 2A–C). A imuno-histoquímica (IHQ) confirmou a presença de células T (fig. 3A–B; CD4 e CD8; razão CD4/CD8 de 3:2) e proliferação histiocitária (fig. 3C; CD68). A imunomarcagem também confirmou a expressão de CD3, CD5 e CD7, enquanto mostrou negatividade para CD20, perforina e granzima B. Poucas células foram positivas para Lange-

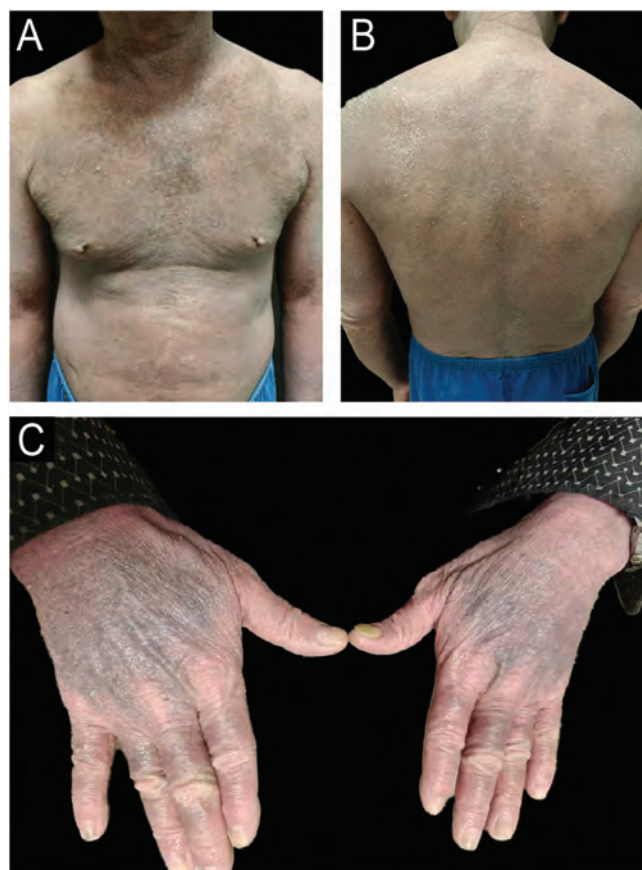


Figura 1 (A–B) O paciente apresentou-se ao hospital com eritema generalizado, hiperpigmentação e descamação por todo o corpo. (C) Pápulas violáceas simétricas, de topo plano, foram observadas no dorso das mãos.

rina. O dupilumabe foi descontinuado após a quinta dose. O tratamento com metilprednisolona oral, upadacitinibe, anti-histamínicos e esteroides tópicos levou à resolução do eritema em três semanas, embora a hiperpigmentação persistisse. No seguimento de três meses, não houve surtos da doença e o prurido permaneceu controlado. Medicações concomitantes (betaistina, cetirizina) foram usadas em longo prazo sem efeitos adversos prévios, corroborando o dupilumabe como o provável gatilho. Este caso destaca a reação liquenoide induzida por dupilumabe manifestando-se como

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501192>

☆ Como citar este artigo: Huang F, Tong Z, Zeng X, Chen J, Zou Y, Ji C. Paradoxical lichenoid reaction during dupilumab treatment- Case report and literature review. An Bras Dermatol. 2025;100:501192.

☆☆ Trabalho realizado no First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian, China.

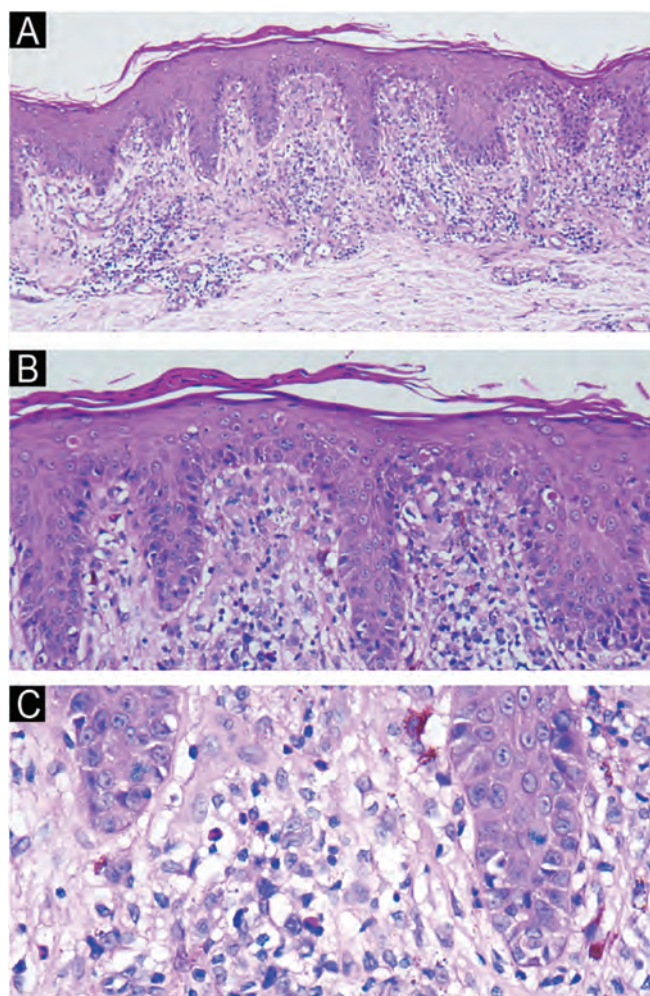


Figura 2 A histopatologia revelou paraceratose, acantose, queratinócitos necróticos dispersos e alteração vacuolar basilar. Um infiltrado em faixa de linfócitos, histiócitos, melanófagos, eosinófilos e neutrófilos estava presente na junção dermoepidérmica. (A, Hematoxilina & eosina, 10 ×; B, Hematoxilina & eosina, 20 ×; C, Hematoxilina & eosina, 40 ×).

eritrodermia, necessitando de confirmação histopatológica para intervenção oportuna.

Uma revisão de sete casos relatados de reações liquenoides associadas ao dupilumabe foi realizada (tabela 1).³⁻⁷ Os pacientes predominantemente afetados eram do sexo feminino (71,4%, 5/7) com média de idade de 45,3 anos, todos diagnosticados com DA. A latência mediana do início do dupilumabe até as reações liquenoides foi de 29,7 semanas. Clinicamente, 85,7% (6/7) apresentaram líquen plano (LP) como pápulas ou placas violáceas, enquanto 28,6% (2/7) desenvolveram eritrodermia. As lesões envolveram principalmente as mãos e extremidades (85,7%) e o tronco (57,1%), com envolvimento da mucosa oral em 28,6%. A histopatologia categorizou as reações liquenoides em três subtipos: tipo LP clássico (33%), tipo erupção liquenoide por medicamentos (LDE; 33%) e tipo reação granulomatosa liquenoide (LGR; 33%), esta última caracterizada por inflamação granulomatosa com eosinófilos e histiócitos. Os achados histopatológicos neste caso são consistentes com o tipo LDE, caracterizado por dermatite liquenoide de inter-

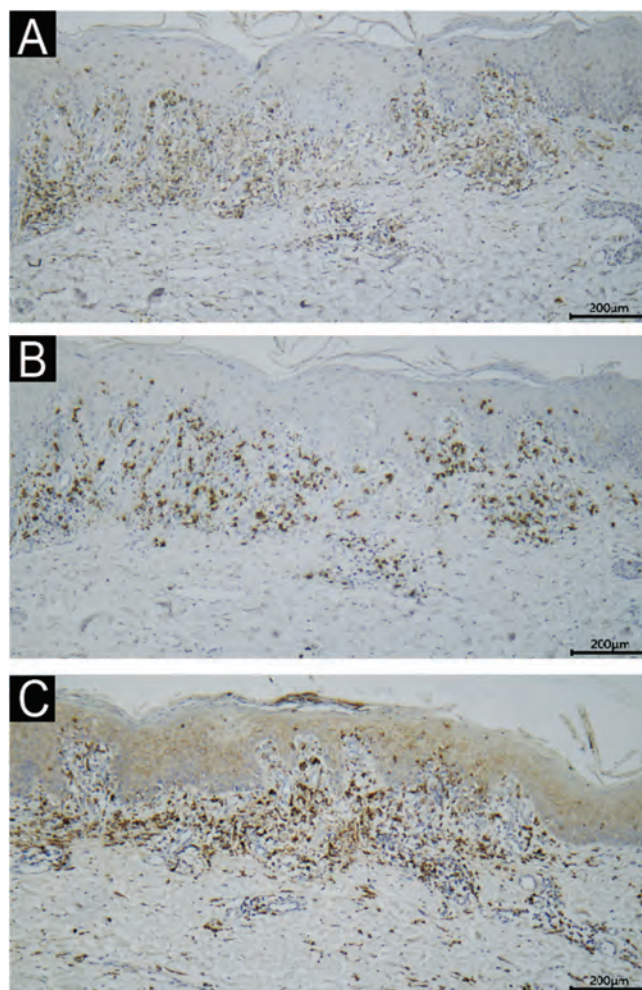


Figura 3 A imuno-histoquímica demonstrou que os linfócitos apresentavam coloração positiva para CD4 (A, 10 ×) e CD8 (B, 10 ×), com relação CD4/CD8 de aproximadamente 3:2. Os histiócitos apresentaram coloração positiva para CD68 (C, 10 ×).

face acompanhada de paraceratose e infiltração mista de linfócitos, histiócitos e eosinófilos. O tratamento universalmente incluiu a descontinuação do dupilumabe (85,7%), com o uso de terapias sistêmicas como glicocorticoides (57,1%), inibidores de JAK (28,6%) e ciclosporina ou metotrexato (14,3%). A resolução ocorreu em mediana de 15,8 semanas após o tratamento. Notavelmente, dois casos apresentaram hiperpigmentação pós-inflamatória persistente.⁴ Esses achados ressaltam a variabilidade nas reações liquenoides induzidas por dupilumabe, enfatizando a necessidade de reconhecimento precoce através de biopsia e estratégias imunomoduladoras personalizadas.

Este caso destaca a reação liquenoide induzida por dupilumabe que se apresenta como eritrodermia. O paciente foi inicialmente diagnosticado erroneamente como exacerbação da DA, levando à administração contínua de dupilumabe, o que agravou ainda mais os sintomas. No entanto, o exame histológico subsequente confirmou o diagnóstico de reação liquenoide paradoxal, propiciando o tratamento adequado e a subsequente remissão da doença. A histopatologia e a IHQ revelaram infiltração de células T CD8+ e proliferação histiocitária, alinhando-se com a

Tabela 1 Casos de reações liquenoides associadas à terapia com dupilumabe

Autor (ano)	Idade/ Sexo	Doença primária	Período de Latência	Manifestações clínicas	Padrões de distribuição	Histopatologia	Diagnóstico	Tratamento para a reação liquenóide	Tempo de resolução	Resposta ao tratamento
Tae-Eun et al. (2021) ³	44, M	DA	4 meses	Pápulas e placas eritematosas a violáceas, localizadas e achatadas	Dorso de ambas as mãos	Tipo LP	Erupção liquenóide	Suspensão de dupilumabe e ciclosporina	Três meses após a cessação do dupilumabe	Resposta parcial
Laura et al. (2022) ⁴	23, F	DA	11 meses	Pápulas violáceas de topo plano	Pulsos, dedos, parede abdominal, coxas, pernas e mucosa oral	Tipo LP	Líquen plano induzido por medicamentos	Suspensão do dupilumabe e dos glicocorticosteróides sistêmicos	Quatro meses após a cessação do dupilumabe	Melhora acentuada com hiperpigmentação
Mark et al. (2022) ⁵	18, F	DA	14 meses	Placas eritematosas com escamas	Peito e abdome	Tipo LDE	Erupção liquenóide	Interrupção do dupilumabe e upadacitinibe	ND	ND
Luca et al. (2022) ⁶	60s, F	DA	Mais de um ano	Lesões papulares, poligonais, confluentes e com muito prurido	Extremidades superiores e inferiores	ND	Líquen rubro plano	Continuação de dupilumabe, glicocorticosteróides sistêmicos e glicocorticosteróides tópicos	Quatro meses após o tratamento	Resolução completa com liquenificação residual e xerose
Zahra et al. (2023) ⁷	72, F	DA	1) 15 meses; 2) 24 meses; 3) 28 meses	1) Mucosite liquenóide erosiva; 2) Placas violáceas e endurecidas; 3) Eritrodermia	1) Mucosa oral; 2) Disseminada; 3) Disseminada, incluindo mãos	Tipo LGR	Reações medicamentosas granulomatosas liquenoides	1) Continuação de dupilumabe, glicocorticosteróides sistêmicos e alitretinoína; 2) Continuação de dupilumabe, glicocorticosteróides sistêmicos e glicocorticosteróides tópicos; 3) Acitretina sem melhora, metotrexato e interrupção de dupilumabe	Seis meses após a interrupção do dupilumabe	Desaparecimento completo das lesões

Tabela 1 (Continuação)

Autor (ano)	Idade/ Sexo	Doença primária	Período de Latência	Manifestações clínicas	Padrões de distribuição	Histopatologia	Diagnóstico	Tratamento para a reação liquenoide	Tempo de resolução	Resposta ao tratamento
Presente caso	51, F	DA	15 meses	Placas eritematosas e endurecidas com liquenificação e fissuras	Predominantemente as mãos	Tipo LGR	Reações medicamentosas granulomatosas liquenoides	Interrupção de dupilumabe e metotrexato	Um período de meses após a interrupção do dupilumabe	Desaparecimento completo das lesões
	64, M	DA	2 semanas	Placas eritematosas escamosas pruriginosas que progridem para eritrodermia; e pápulas violáceas	Disseminada e dorso de ambas as mãos	Tipo LDE	Reação granulomatosa liquenoide	Interrupção de dupilumabe, glicocorticosteroides sistêmicos, anti-histamínicos, esteroides tópicos e upadacitinibe	11 semanas após a interrupção do dupilumabe	Resolução completa com hiperpigmentação

F, feminino; M, masculino; DA, dermatite atópica; LP, líquen plano; LDE, erupção liquenoide por medicamentos; LGR, reação granulomatosa liquenoide; ND, não disponível.

reação de hipersensibilidade tardia.⁸ A ausência de perforina e granzima-B sugere vias alternativas além da atividade das células T citotóxicas, possivelmente envolvendo desequilíbrio Th1/Th2. A regulação negativa da resposta Th2 característica da DA poderia promover uma resposta Th1, aumentando a atividade das células Th1 e a produção de IFN- γ em virtude do antagonismo da IL-4.³

Esses achados enfatizam a necessidade de maior vigilância em relação às reações paradoxais durante terapias biológicas. Além disso, a DA está associada a maior risco de linfoma cutâneo de células T (LCCT), que também pode mimetizar lesões cutâneas eczematosas ou eritrodermia, exigindo biópsia de pele para um diagnóstico preciso.⁹ Clinicamente, placas violáceas ou eritrodermia súbita em pacientes tratados com dupilumabe justificam biópsia imediata para diferenciar outras condições, incluindo reação liquenoide e LCCT, da exacerbação da DA. A administração contínua de dupilumabe em casos diagnosticados incorretamente pode acarretar em agravamento dos sintomas, como observado aqui. A descontinuação do dupilumabe, combinada com esteroides sistêmicos ou inibidores de JAK (p. ex., upadacitinibe), resultou em remissão rápida neste e em casos anteriores, embora a hiperpigmentação pós-inflamatória possa persistir. Embora os inibidores de JAK sejam promissores no tratamento de RP, mais pesquisas são necessárias para elucidar mecanismos moleculares precisos e otimizar estratégias terapêuticas.¹⁰

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Fuchen Huang: Concepção e planejamento do estudo; coleta de dados ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; elaboração e redação do manuscrito; aquisição, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Zequan Tong: Análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual relevante.

Xueting Zeng: Análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual relevante.

Jiawen Chen: Análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual relevante.

Ying Zou: Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual relevante.

Chao Ji: Participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual relevante.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Sélvio Alencar Marques.

Referências

1. Miyagawa F. Pathogenesis of paradoxical reactions associated with targeted biologic agents for inflammatory skin diseases. *Biomedicine*. 2022;10:1485.
2. Murphy MJ, Cohen JM, Vesely MD, Damsky W. Paradoxical eruptions to targeted therapies in dermatology: A systematic review and analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86:1080–91.
3. Kim TE, Shin MK. De novo case of lichenoid eruption following dupilumab treatment. *JAAD Case Rep*. 2021;13:71.
4. Kern L, Kleinheinrich L, Feldmann R, Sator P, Stella A, Breier F. Dupilumab-induced lichen planus: a case with oral and cutaneous eruptions. *Case Rep Dermatol*. 2022;14:356–61.
5. Derbyshire M, Beatty C, Marks K, Kazlouskaya V. Lichenoid eruption during treatment of atopic dermatitis with dupilumab. *Int J Dermatol*. 2023;62:1202–3.
6. Mastorino L, Ortoncelli M, Giura MT, Avallone G, Viola R, Quaglini P, et al. Lichen ruber planus arising during dupilumab treatment for atopic dermatitis. *Ital J Dermatol Venerol*. 2022;157:449–50.
7. Rehan Z, Pratt MD, Teo I, Petkiewicz S, Ayroud Y, Evans J, et al. Lichenoid-granulomatous drug reactions to dupilumab: a report of 2 cases. *JAAD Case Rep*. 2023;33:13.
8. Braswell DS, Hakeem A, Walker A, Sokumbi O, Kapil J, Motaparthy K. Lichenoid granulomatous dermatitis revisited: a retrospective case series. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:1157–64.
9. Wan J, Shin DB, Syed MN, Abuabara K, Lemeshow AR, Fuxench ZCC, et al. Malignancy risk in patients with atopic dermatitis: a population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2023;189:53–61. Erratum in: *Br J Dermatol*. 2024;190:e49.
10. Zhang Y, Jiang G. Application of JAK inhibitors in paradoxical reaction through immune-related dermatoses. *Front Immunol*. 2024;15:1341632.

Fuchen Huang ^{a,b,c}, Zequan Tong ^{a,b,c},
Xueting Zeng ^{a,b,c}, Jiawen Chen ^{a,b,c},
Ying Zou ^{a,b,c} e Chao Ji ^{a,b,c,*}

^a Departamento de Dermatologia, First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian, China

^b Fujian Dermatology and Venereology Research Institute, First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian, China

^c Key Laboratory of skin cancer, Fujian higher education institutions, Fuzhou, Fujian, China

* Autor para correspondência.

E-mail: jichaofy@fjmu.edu.cn (C. Ji).

Recebido em 12 de março de 2025; aceito em 20 de abril de 2025

CARTAS - CASO CLÍNICO

Erosões penianas: manifestação inicial atípica do pênfigo vulgar☆☆



Prezado Editor,

O pênfigo representa um grupo de doenças autoimunes bolhosas intraepidérmicas raras.¹ O pênfigo vulgar (PV) é o subtipo mais comum de pênfigo e é caracterizado pela presença de autoanticorpos direcionados contra as proteínas de adesão epitelial, desmogleínas (Dsg) 1 e 3, resultando na perda de adesão dos queratinócitos.²⁻⁴ O envolvimento peniano no PV é raramente documentado, particularmente como manifestação inicial da doença.^{1,2,5} Descreve-se um caso atípico de PV com início no pênis e sem envolvimento de outras membranas mucosas durante o curso da doença.

Paciente do sexo masculino, de 52 anos, apresentou-se com história de quatro meses de erosões penianas dolorosas envolvendo a glândula e o prepúcio (fig. 1). Havia sido previamente diagnosticado com candidíase, balanopostite e impetigo e foi tratado para essas condições, sem melhora. A dermatose evoluiu com o aparecimento de lesões em outras localizações, com bolhas flácidas, erosões e crostas aderentes na região inguinal, tronco e couro cabeludo (fig. 2), levando à hipótese diagnóstica de PV. O exame histológico da pele lesional foi sugestivo de PV (fig. 3), e a imunofluorescência direta na pele perilesional revelou depósitos intercelulares de IgG e C3 na epiderme inferior. Os níveis séricos (detectados por ELISA) de autoanticorpos IgG anti-Dsg-1 e anti-Dsg-3 foram > 200 U/mL (normal < 20) e 149,2 U/mL (normal < 20), respectivamente, confirmando o diagnóstico. O paciente foi tratado com prednisolona oral 100 mg/dia (1 mg/kg de peso corporal/dia) juntamente com azatioprina 150 mg/dia.

Em virtude da elevação dos níveis de enzimas hepáticas, a azatioprina foi descontinuada e rituximabe foi iniciado (duas infusões de 1 g com intervalo de duas semanas e uma infusão



Figura 1 Erosões penianas envolvendo a glândula e a região interna do prepúcio.



Figura 2 Bolhas flácidas, erosões e crostas aderentes no tronco.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501189>

☆ Como citar este artigo: Leme HJ, Ramos J, Magarreiro-Silva A, Gouveia AI, Alves J. Penile erosions: an atypical initial manifestation of pemphigus vulgaris. An Bras Dermatol. 2025;100:501189.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia e Vene-reologia, Hospital Garcia de Orta EPE, Almada, Portugal.

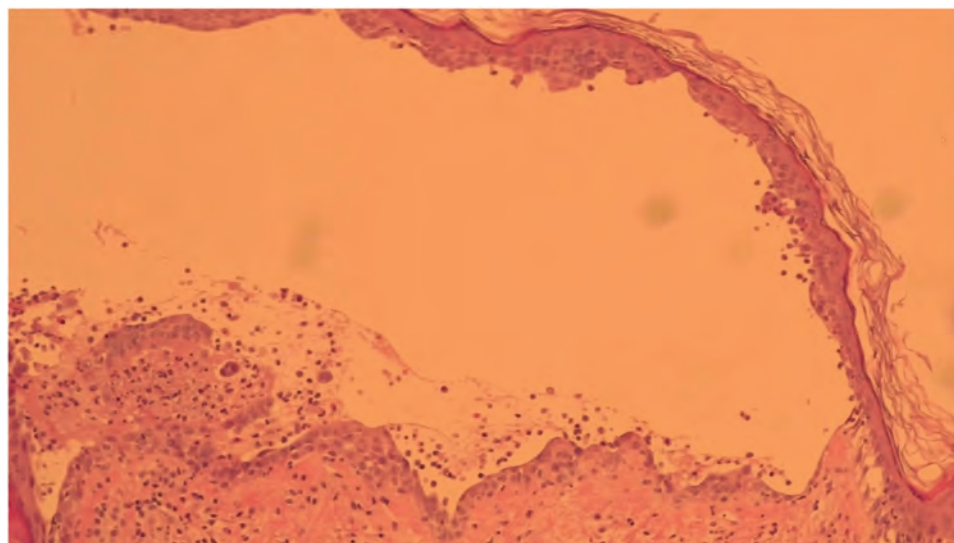


Figura 3 Fenda intraepidérmica suprabasal com células acantolíticas, consistente com pênfigo vulgar (Hematoxilina & eosina, 100 ×).

de 1 g após seis meses como terapia de manutenção). Isso resultou em resposta clínica favorável, com normalização dos valores de anti-Dsg 1 e 3, acompanhada por redução progressiva na dose de prednisona ao longo de seis meses. As lesões penianas levaram mais tempo para cicatrizar e, após 24 meses de seguimento, o paciente permanece livre de recidivas.

Embora o PV frequentemente se manifeste na mucosa oral, o envolvimento de outras membranas mucosas é menos comum e há poucos relatos de casos na literatura de acometimento do pênis.¹ No presente caso, a apresentação inicial consistiu em erosões dolorosas no pênis. Embora tenha sido observado envolvimento subsequente de outras áreas do tegumento, a doença não afetou outras membranas mucosas. Um estudo com 12 pacientes com pênfigo peniano⁵ constatou que 11 apresentavam envolvimento oral, dois apresentavam envolvimento esofágico e um paciente apresentava envolvimento da laringe, epiglote e conjuntiva. Isso destaca o quão incomum é o envolvimento do pênis sem acometimento de outras membranas mucosas.

Em pacientes do sexo feminino, o envolvimento genital é mais frequente e está significativamente associado ao envolvimento nasal e a sintomas genitais.^{6,7} Em geral, ocorre quando outros locais são extensivamente afetados.⁷ O envolvimento do colo do útero, vagina e vulva foi descrito concomitantemente com outros locais afetados ou quando outros locais envolvidos já estavam em remissão.⁷

No presente caso, a localização distinta na região genital levou inicialmente à formulação de diagnósticos alternativos, resultando na administração de intervenções terapêuticas injustificadas, no adiamento do diagnóstico e na piora do quadro. Outros diagnósticos diferenciais devem incluir herpes simplex e erupções induzidas por medicamentos, ambos os quais podem apresentar lesões erosivas semelhantes. Além disso, a infecção por herpes tem sido associada ao PV e pode complicar o manejo terapêutico.⁸

Os médicos devem considerar doenças imunobolhosas, como penfigoide bolhoso, penfigoide da membrana mucosa

e pênfigo vulgar, como causa de lesões crônicas da mucosa em locais genitais. A presença de lesões genitais pode estar associada à resistência ao tratamento.¹ Embora raro, o pênfigo vulgar deve fazer parte do diagnóstico diferencial de erosões dolorosas no pênis e, em caso de dúvida, biopsias devem ser realizadas.

Editor

Ana Maria Roselino.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Hugo J. Leme: Elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

José Ramos: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Antônio Magarreiro Silva: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Ana Isabel Gouveia: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

João Alves: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Su O, Dizman D, Ozkaya BD, Yildiz P, Demirkesen C, Onsun N. Pemphigus vulgaris localised exclusively to the penis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015;81:298–9.
2. Stieger M, Pelivani N, Ramelet AA, Beltraminelli H, Borradori L. Penile erosions as first manifestation of pemphigus vulgaris: A misleading presentation. *Acta Derm Venereol*. 2013;93:248–9.
3. Nayak V, Kini R, Rao PK, Shetty U. Pemphigus vulgaris. *BMJ Case Rep*. 2020;13:e235410.
4. Thanmai JV, Ramlal G, Tejaswi K, Mounica IL. Pemphigus vulgaris: a case report. *Pan Afr Med J*. 2022;42:184.
5. Sami N, Ahmed AR. Penile pemphigus. *Arch Dermatol*. 2001;137:756–8.
6. Kavala M, Demir FT, Zindanci I, Can B, Turkoglu Z, Zemheri E, et al. Genital involvement in pemphigus vulgaris (PV): Correlation with clinical and cervicovaginal Pap smear findings. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:655–9.
7. Batta K, Munday PE. Pemphigus vulgaris localized to the vagina presenting as chronic vaginal discharge. *Br J Dermatol*. 1999;140:945–7.
8. Machado AR, da SR, Serra LLa, Turatti A, Machado AM, Roselino AM. Herpes simplex virus 1 and cytomegalovirus are associated with pemphigus vulgaris but not with pemphigus foliaceus disease. *Exp Dermatol*. 2017;26:966–8.

Hugo J. Leme *, José Ramos ,
António Magarreiro Silva , Ana Isabel Gouveia 
e João Alves 

*Departamento de Dermatologia e Venereologia, Hospital
Garcia de Orta EPE, Almada, Portugal*

* Autor para correspondência.

E-mail: hugojleme@gmail.com (H.J. Leme).

Recebido em 31 de janeiro de 2025; aceito em 5 de abril de 2025



CARTAS - CASO CLÍNICO

Síndrome da encefalopatia posterior reversível em paciente tratado com ustequinumabe ☆☆☆



Prezado Editor,

O ustequinumabe, anticorpo monoclonal direcionado à subunidade p40 da interleucina (IL) 12 e IL-23, é tratamento seguro e eficaz para a psoríase.¹ Embora a maioria dos pacientes não apresente efeitos adversos graves, algumas condições neurológicas foram relatadas.²⁻⁶

Relatamos um caso da síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) pelo ustequinumabe. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, nº 78147224.3.0000.5515, e o paciente assinou o termo de consentimento livre e esclarecido.

Paciente do sexo masculino, de 47 anos, com psoríase vulgar havia 20 anos, apresentava placas eritematodescamativas ocupando 28% da superfície corporal, com Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI) de 24,4. Antecedentes de alcoolismo, esteatose hepática grau II e hipertensão arterial controlada. Evoluiu com progressão da doença, intolerância prévia ao metotrexato e sem resposta à acitretina.

Optamos por iniciar ustequinumabe, 90 mg (dose ajustada ao peso >100 kg), nas semanas 0 e 4, por via subcutânea, e manutenção a cada 12 semanas. Após a segunda dose (semana 6), o paciente desenvolveu subitamente confusão mental. Foi internado, suspenso o ustequinumabe pela suspeita de ser o responsável, e tratado com risperidona, anti-hipertensivos, prometazina e lactulona. No terceiro dia, apresentou cefaleia e tetraparesia.

Ressonância magnética (RM) encefálica revelou na substância branca periventricular e subcortical dos lobos frontal e parietal pequenos focos de hipersinal bilaterais nas ima-

gens de recuperação da inversão atenuada por fluido (FLAIR) e nas imagens da sequência ponderada por difusão (DWI); e focos de hipersinal na reconstrução dos mapas de coeficiente de difusão aparente (ADC), caracterizando restrição à mobilidade das moléculas de água, consistente com restrição verdadeira causada por focos isquêmicos (fig. 1). Os achados foram consistentes com o diagnóstico de PRES. Investigações laboratoriais descartaram infecções e doenças metabólicas ou inflamatórias, como as autoimunes, sendo impossível descartar a ocorrência de epifenômeno.

Os sintomas neurológicos revertem com medidas de suporte e o paciente recebeu alta hospitalar no 10º dia com cloridrato de memantina oral.

RM encefálica três meses após revelou os mesmos focos de hipersinal em FLAIR, sem alterações nas sequências DWI e mapa ADC, correspondentes a pequenas áreas de gliose (cicatrizes).

Um ano depois, o paciente apresentava PASI zero, sem déficits neurológicos.

Os imunobiológicos representam um avanço no tratamento da psoríase e são cada vez mais utilizados.¹ Foram relatados efeitos colaterais graves, principalmente com os anti-TNF- α . O ustequinumabe, embora seguro, também pode causar reações graves, incluindo complicações neurológicas, como PRES (tabela 1).¹⁻⁶ Este é o primeiro caso documentado no Brasil e o sétimo no mundo. O desenvolvimento de PRES pode ocorrer logo após a indução,^{4,6} como neste caso, ou após anos de uso de ustequinumabe.^{2,3,5}

PRES é uma desordem neurológica grave incomum frequentemente reversível, com sintomas agudos, incluindo cefaleia, alterações visuais, parestesia, náusea, alteração da consciência e convulsões.^{7,8}

Parece resultar da perda da autorregulação dos vasos cerebrais ou disfunção endotelial, mais associada à hipertensão maligna, eclâmpsia e agentes imunossupressores, como corticoides, micofenolato, ciclosporina, ciclofosfamida e metotrexato.⁶⁻⁸ O nome é impreciso, pois não se trata de alteração exclusiva das regiões cerebrais posteriores e não cursa sempre com reversão completa.⁶⁻⁸

A RM garante o diagnóstico e prevê o prognóstico, avaliando a reversibilidade ou não das lesões. Os achados clássicos são hipersinal difuso ou focal simétrico bilateral nas imagens FLAIR, predominantemente na substância branca, envolvendo as regiões posteriores, principalmente lobos occipital e parietal. Imagens atípicas, incluindo envolvimento do lobo frontal, gânglios da base, junção têmporo-occipital e cerebelo, não rejeitam o diagnóstico.⁷

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501177>

☆ Como citar este artigo: Morgado de Abreu MAM, Guaresemin NMA, Carapeba MOL. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient treated with Ustekinumab. An Bras Dermatol. 2025;100:501177.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Regional de Presidente Prudente, Universidade do Oeste Paulista, Departamento de Dermatologia, Presidente Prudente, SP, Brasil.

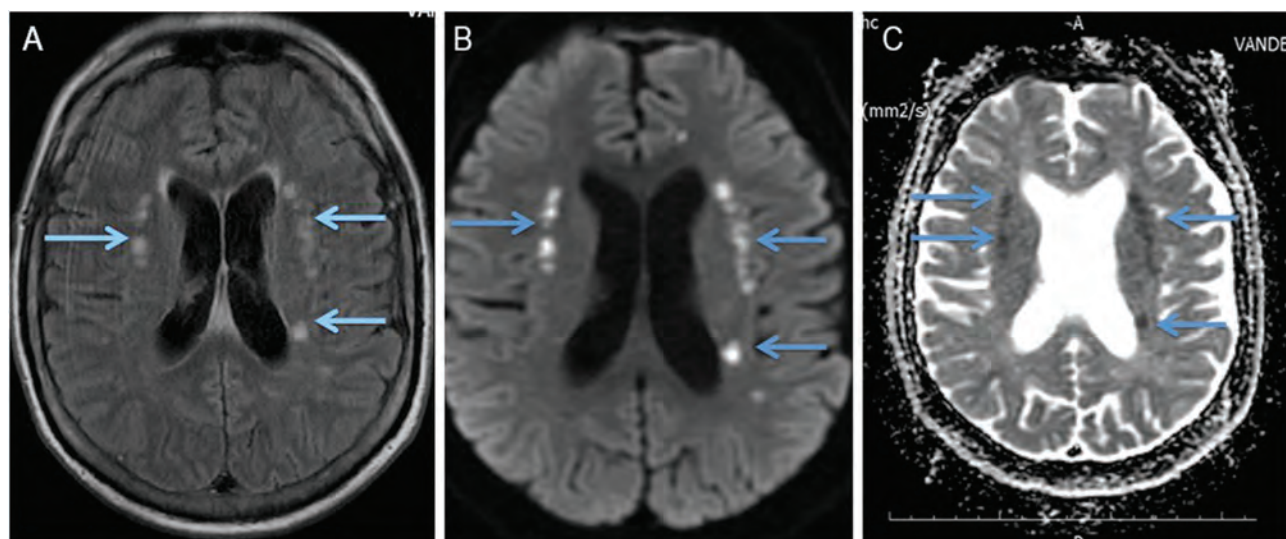


Figura 1 Ressonância magnética encefálica. (A) FLAIR (recuperação da inversão atenuada por fluido) mostrando pequenos focos de hipersinal localizados na substância branca periventricular e subcortical dos lobos frontal e parietal bilaterais. (B) Imagem ponderada em difusão (DWI) mostrando hipersinal dos focos puntiformes vistos em FLAIR, o que sugere edema citotóxico. (C) MAPA coeficiente de difusão aparente (ADC) confirma os achados da difusão, mostrando difusão restrita.

Tabela 1 Características dos casos de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) associada ao uestequinumabe relatados na literatura

Autores / Ano	Idade/sexo	Dose	Tempo de tratamento ao início dos sintomas	Indicação	Evolução clínica: déficit neurológico persistente	Evolução radiológica: imagens radiológicas persistentes
Gratton et al., 2011 ²	65/feminino	45 mg cada 12 semanas	2 1/2 anos	Psoríase	<i>Não</i>	<i>Não</i>
Dickson, Menter, 2017 ³	58/masculino	90 mg cada 8 semanas	6 anos	Psoríase e artrite psoriática	Não	Não
Mishra, Seril, 2018 ⁴	18/feminino	340 mg dose única de indução	12 dias seguindo a indução	Doença de Crohn	<i>Não</i>	<i>Não</i>
Mishra, Seril, 2018 ⁴	54/masculino	390 mg dose única de indução	6 dias seguindo a indução	Doença de Crohn	Não	Não
Jordan, Kinnucan, 2022 ⁵	64/feminino	90 mg cada 8 semanas	2 1/2 anos	Doença de Crohn	Dificuldade a deambulação	Sim (1 mês após)
Sarto et al., 2022 ⁶	48/masculino	390 mg seguido por 90 mg na semana 8	30 dias após a segunda dose	Doença de Crohn	Não	Sim (18 meses após)
Este estudo	47/masculino	90 mg nas semanas 0 e 4	14 dias após a segunda dose	Psoríase	Não	<i>Sim (3 meses após)</i>

A maioria dos casos leva à neurotoxicidade relacionada ao edema vasogênico, sem restrição na sequência DWI e é reversível. Entretanto, são descritos cerca de 11% a 26% dos casos de infarto ou lesão tecidual com edema citotóxico, que é visto como difusão restrita, evoluindo com sequelas,⁷ como neste paciente, que evoluiu para lesões permanentes de imagem, talvez por atraso no diagnóstico.²⁻⁴

O tratamento da PRES não é consenso, mas direciona-se à causa precipitante, além do manejo com antiepilépticos. Os sintomas geralmente desaparecem em uma ou duas semanas.⁹

A despeito da segurança do uestequinumabe e de outras drogas de uso crescente na prática dermatológica, nosso caso enfatiza sua associação com a ocorrência de eventos

neurológicos potencialmente graves. O reconhecimento precoce e a condução adequada permitiriam prevenir ou reduzir possíveis sequelas neurológicas e o desfecho fatal.

Editor

Sílvio Alencar Marques.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; 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.

Naíra M. de A. Guaresemin: 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.

Murilo de Oliveira Lima Carapeba: 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.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Silva DLFD, Secamilli EN, Beleti MV, Massuda JY, Franca AFEC, Magalhães RF. Immunobiologicals in dermatology. *An Bras Dermatol*. 2022;97:275–83.
2. Gratton D, Szapary P, Goyal K, Fakharzadeh S, Germain V, Salliel P. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a patient treated with ustekinumab: case report and review of the literature. *Arch Dermatol*. 2011;147:1197–202.
3. Dickson L, Menter A. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) in a psoriasis patient treated with ustekinumab. *J Drugs Dermatol*. 2017;16:177–9.
4. Mishra A, Seril DN. Posterior reversible encephalopathy syndrome following ustekinumab induction for Crohn's disease. *Case Rep Gastroenterol*. 2018;29(12):521–7.
5. Jordan A, Kinnucan J. Ustekinumab-associated posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with Crohn's disease. *ACG Case Rep J*. 2022;9:e00867.
6. Sarto J, Caballol B, Berenguer J, Aldecoa I, Carbayo Á, Santana D, et al. Clinically reversible ustekinumab-induced encephalopathy: case report and review of the literature. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022;15, 17562864221079682.
7. Silva CJ, Rocha AJ. Encefalopatias tóxicas, nutricionais e neurometabólicas adquiridas. In: Rocha AJ, Vedolin L, Mendonça RA (eds.). *Encéfalo*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p. 247–88.
8. Pirola JP, Baenas DF, Haye Salinas MJ, Benzaquén NR, Colazo M, Borghi MV, et al. Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome: case series and review of the literature. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020;16:169–73.
9. Hobson EV, Craven I, Blank SC. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a truly treatable neurologic illness. *Perit Dial Int*. 2012;32:590–4.

Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu ^{a,*},
Naíra M. de A. Guaresemin ^b
e Murilo de Oliveira Lima Carapeba ^a

^a Departamento de Dermatologia, Hospital Regional de Presidente Prudente, Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP, Brasil

^b Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, Hospital Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: marilda@morgadoeabreu.com.br
(M.A.M. Morgado de Abreu).

Recebido em 18 de julho de 2024; aceito em 14 de outubro de 2024



CARTAS - CASO CLÍNICO

Tumor maligno da bainha do nervo periférico metastático recidivante associado a neurofibromatose I: caso raro com imuno-histoquímica atípica ☆☆☆

Prezado Editor,

O tumor maligno da bainha do nervo periférico (TMBNP) é tumor extremamente raro (1/100.000) que representa até 10% dos sarcomas, dividido entre aqueles relacionados à neurofibromatose tipo 1 (NF1), que corresponde a 50% dos casos, e os esporádicos.^{1,2} A hipótese mais aceita na atualidade é que o TMBNP relacionado à NF1 surja a partir de um neurofibroma que sofre múltiplas alterações genéticas e fenotípicas até se transformar em lesão maligna. Apresenta critérios diagnósticos ainda não consolidados na literatura em virtude de seu padrão morfológico, imuno-histoquímico (IHQ) e genético variável, ainda não totalmente elucidado.^{2,3} Desse modo, demonstramos neste caso uma evolução do TMBNP relacionado à NF1, as dificuldades diagnósticas e o papel do dermatologista no diagnóstico final da neoplasia.

Relatamos o caso de um paciente do sexo masculino, de 43 anos, branco, garçom, sem comorbidades prévias conhecidas, com queixa de massa de crescimento progressivo na coxa direita havia três meses, com dor intensa local associada à exteriorização de tumoração havia 30 dias (fig. 1). Ao exame dermatológico, apresentava massa tumoral violácea de aproximadamente 23 cm com áreas de hemorragia, necrose e trajeto fistuloso com drenagem serossanguinolenta fétida.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501199>

☆ Como citar este artigo: Dias LR, Coimbra BZ, Tiezzi M, Landgraf MM, Abreu MAM. Recurrent metastatic malignant peripheral nerve sheath tumor associated with neurofibromatosis I: a rare case with atypical immunohistochemistry. An Bras Dermatol. 2025;100:501199.

☆☆ Trabalho realizado no Departamentos de Dermatologia, Oncologia e Patologia, Hospital Regional de Presidente Prudente, Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP, Brasil.



O paciente foi hospitalizado para elucidação diagnóstica; foram realizadas tomografias de tórax e abdome, que se mostraram normais. A ressonância magnética da coxa direita demonstrou volumosa formação expansiva septada e heterogênea localizada no plano da musculatura extensora com captação periférica de contraste (fig. 2).

Foram realizadas desarticação do quadril à direita e linfadenectomia inguinal sem intercorrências, com produto do anatomopatológico e IHQ (fig. 3) compatível com sarcoma pouco diferenciado, padrão fusiforme e edematoso, índice mitótico de 8 por 2 MM,² CD34 positivo difusamente, H3K27me3 monoclonal positivo difusamente, Sox10 (-), S100 (-), Desmina (-), Miogenina (-), sugerindo possível diagnóstico de TMBNP, sobretudo se houver indícios clínicos de comorbidade genética tipo NF1.

O paciente retornou com novo crescimento de lesão tumoral 68 dias após a cirurgia (fig. 1). Realizada nova internação, na qual o paciente foi avaliado pela equipe da Dermatologia, evidenciando múltiplas máculas café com leite, múltiplos neurofibromas cutâneos, efélides axilares (fig. 4) e nódulos de Lisch em íris bilaterais. O diagnóstico foi confirmado pelos critérios do National Institutes of Health para NF1, que somado ao padrão anatomopatológico e IHQ, fechou o diagnóstico de TMBNP.³ Foram realizados novos exames de estadiamento, que demonstraram recidiva da tumoração local associada a acometimento linfonodal ilíaco e metástase pulmonar, estágio IV T4 N1 M1 recorrente (fig. 2). Iniciou-se quimioterapia paliativa com ifosfamida e doxorrubicina; o paciente permanece em seguimento multidisciplinar.

O diagnóstico do TMBNP ainda é um desafio para a medicina atual, por seu comportamento clínico similar aos demais sarcomas. O anatomopatológico é inespecífico e tem como objetivo a exclusão dos demais diagnósticos tumorais; é comum microscopia heterogênea com achados de alto índice mitótico, atipias nucleares, necrose e hemorragia. Na IHQ, S-100 é marcado em 50%–60%; entretanto, sua expressão negativa marca maior mortalidade e risco de metástase.^{4,5} SOX10 está presente em 70% dos casos, porém, quando a expressão é negativa, também impacta em pior prognóstico.⁶ CD34 é positivo fraco nos casos de alto grau;⁷ perda total de expressão do H3K27me3 ocorre em 30%–90%, e a positividade é mais comum nos relacionados a NF1.⁸ A expressão negativa de desmina e miogenina é importante para a exclusão diagnóstica do TMBNP tipo “Triton” e do rhabdomyosarcoma.⁹



Figura 1 (A) Massa tumoral no dia da internação. (B) Recidiva 68 dias pós-cirurgia.

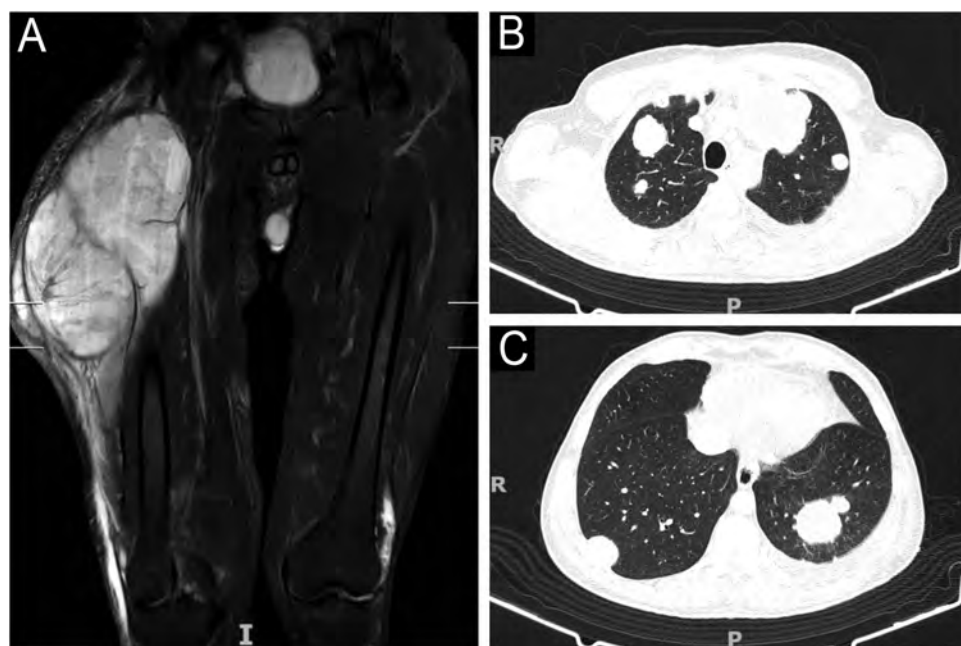


Figura 2 (A) Ressonância magnética de coxa pré-cirurgia evidenciando formação expansiva no plano da musculatura extensora da coxa medindo cerca de $23,3 \times 12,8 \times 13,0$ cm, volume ao redor de 2.000 mL, com conteúdo de aspecto líquido heterogêneo, áreas sugestivas de hemorragia e captação periférica de contraste. (B-C) Tomografia computadorizada de tórax com contraste realizada 68 dias após exérese completa da lesão evidenciando nódulos pulmonares diversos de aspecto neoplásico secundário.

Ainda não foram descobertos marcadores definidores da doença. O caso descrito foi um grande desafio em virtude da descoberta tardia da NF1, realizada somente após a recidiva tumoral.

Quando comparado com demais relatos na literatura, o caso em questão se diferencia pela IHQ, apresentando um conjunto atípico, até então fora dos padrões relatados nos TBMNP relacionados a NF1.¹⁰ Presença de S100 e SOX10 nega-

tivos, CD34 fracamente positivo e positividade de H3K27me3 são expressões extremamente raras e indicadoras de pior prognóstico, podendo preterar o comportamento extremamente agressivo do TBMNP relatado, recidivando com lesões metastáticas 68 dias após a cirurgia. A sobrevida do TBMNP relacionado a neurofibromatose é estimada em 21% nos próximos cinco anos,² possivelmente ocorrendo paciente metastático com padrão IHQ atípico e ainda mais agressivo.

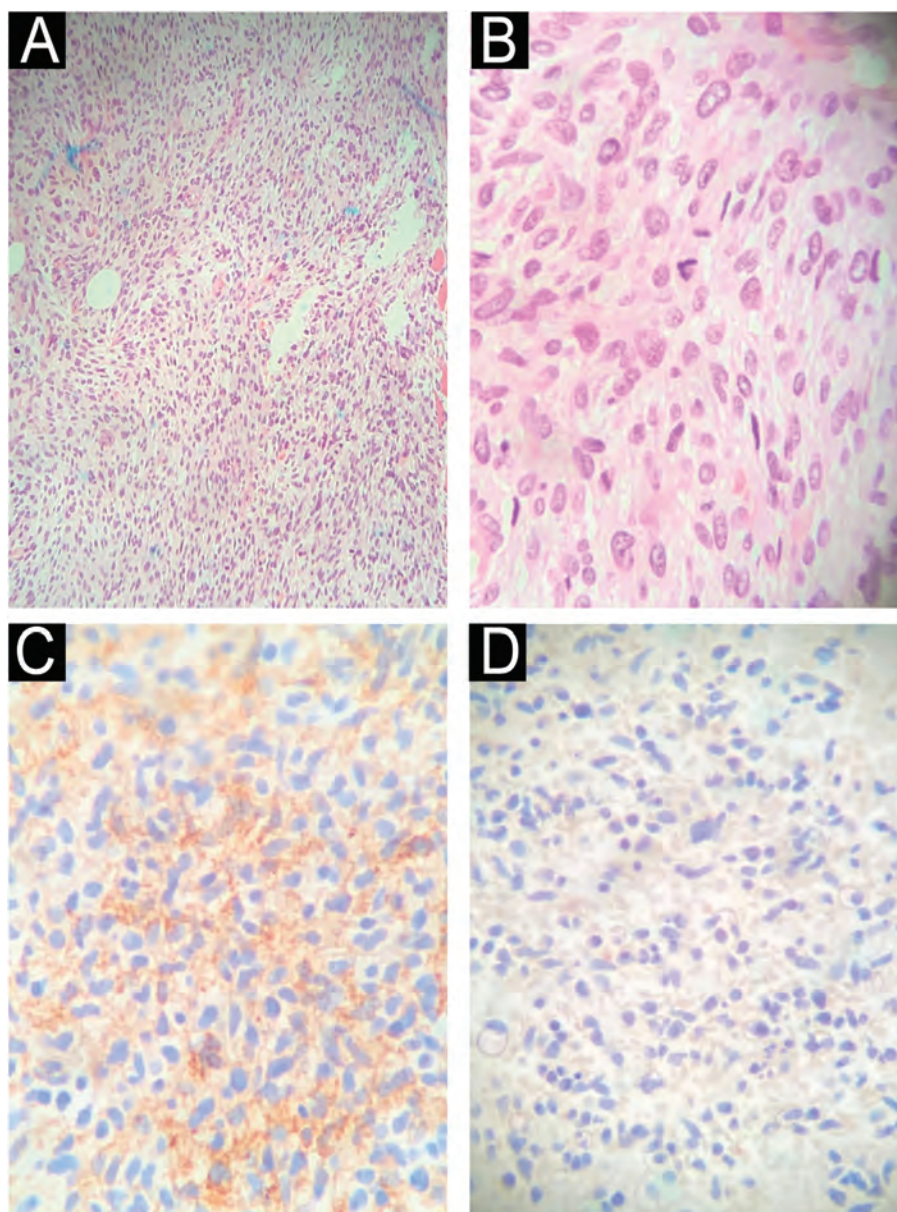


Figura 3 (A-B) Fragmento excisional de produto de desarticulação de quadril à direita corado com hematoxilina e eosina, 100 × e 400 × respectivamente, demonstrando proliferação de células fusiformes com alta celularidade, índice mitótico de $8 \times 2 \text{ mm}^2$, moderada atipia, formando fascículos com alongamentos variáveis, estreitos, em estroma fibrilar e edematoso. (C) Imuno-histoquímica da peça positiva fraca para CD34. (D) Imuno-histoquímica da peça negativa para S100.

A raridade do presente caso, assim como sua dificuldade diagnóstica e gravidade, mostra a importância de sua divulgação, para que a doença seja mais conhecida pelos profissionais da saúde, especialmente os dermatologistas que realizam o seguimento contínuo de pacientes com NF1, principais acometidos pelo tumor.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Luis Regagnan Dias: Levantamento dos dados; análise dos dados; revisão crítica da literatura; redação do artigo.

Beatriz Zimermano Coimbra: Obtenção, análise e interpretação dos dados.

Marcelo Tiezzi: Revisão crítica da literatura; participação intelectual em conduta propedêutica.

Mayndra Mychelle Landgraf: Revisão crítica da literatura; participação intelectual em conduta propedêutica.

Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu: Concepção do desenho de estudo; participação efetiva na orientação



Figura 4 Presença de múltiplos neurofibromas cutâneos superficiais, alguns subcutâneos; efélides axilares e múltiplas manchas café com leite.

da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Hiram Larangeira de Almeida Jr.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Referências

1. Stucky CCH, Johnson KN, Gray RJ, Pockaj BA, Ocal IT, Rose PS, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST): the Mayo Clinic experience. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:878–85.
2. Jesus DC, Formigo A, Florova E, Fernandes C, Fontes L, Vieira MJM, et al. Tumor maligno da bainha do nervo periférico: relato de caso. *Rev Soc Bras Clin Méd*. 2012;10:67–72.
3. Ferner R, Huson S, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2007;44:81–8.
4. Gonzalez-Martinez T, Perez-Piñera P, Díaz-Esnal B, Vega JA. S-100 proteins in the human peripheral nervous system. *Microsc Res Tech*. 2003;60:633–8.
5. Zou C, Smith KD, Liu J, Lahat G, Myers S, Wang WL, et al. Clinical, pathological, and molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome. *Ann Surg*. 2009;249:1014–22.
6. Ito Y, Kohashi K, Endo M, Yoshimoto M, Ishihara S, Toda Y, et al. Clinicopathological and prognostic significance of H3K27 methylation status in malignant peripheral nerve sheath tumor: correlation with skeletal muscle differentiation. *Virchows Archiv*. 2021;479:1233–44.

7. Weiss SW, Nickoloff BJ. CD-34 is expressed by a distinctive cell population in peripheral nerve, nerve sheath tumors, and related lesions. *Am J Surg Pathol*. 1993;17:1039–45.
8. Cleven AH, Sannaa GA, Briaire-de Bruijn I, Ingram DR, van de Rijn M, Rubin BP, et al. Loss of H3K27 tri-methylation is a diagnostic marker for malignant peripheral nerve sheath tumors and an indicator for an inferior survival. *Mod Pathol*. 2016;29:582–90.
9. Hornick JL, Nielsen GP. Beyond “Triton”: Malignant peripheral nerve sheath tumors with complete heterologous rhabdomyoblastic differentiation mimicking spindle cell rhabdomyosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2019;43:1323–30.
10. Lucas CHG, Vasudevan HN, Chen WC, Magill ST, Braunstein SE, Jacques L, et al. Histopathologic findings in malignant peripheral nerve sheath tumor predict response to radiotherapy and overall survival. *Neuro-Oncol Adv*. 2020;2:vdaa131.

Luis Regagnan Dias ^a, Beatriz Zimermano Coimbra ^{a,b}, Marcelo Tiezzi ^c, Mayndra Mychelle Landgraf ^d e Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu ^{a,b,*}

^a Departamento de Dermatologia, Hospital Regional de Presidente Prudente, Presidente Prudente, SP, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde, Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP, Brasil

^c Departamento de Patologia, Hospital Regional de Presidente Prudente, Presidente Prudente, SP, Brasil

^d Departamento de Oncologia, Hospital Regional de Presidente Prudente, Presidente Prudente, SP, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: marilda@morgadoeabreu.com.br (M.A. Abreu).

Recebido em 29 de janeiro de 2025; aceito em 30 de março de 2025



CARTAS - CASO CLÍNICO

Mielodisplasia cutis refratária em paciente com progressão para leucemia mieloide aguda^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Em 1964, o Dr. Robert D. Sweet relatou oito pacientes com dermatose neutrofílica febril aguda, posteriormente denominada síndrome de Sweet (SS). Histopatologicamente, as lesões eram caracterizadas por infiltrado inflamatório dérmico rico em neutrófilos.¹ Posteriormente, observou-se que até 20% dos pacientes com SS estavam associados a malignidade, especialmente malignidades hematológicas e especificamente de linhagem mieloide (leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica [SMD]).² Em 2005, Requena et al. relataram pela primeira vez que alguns casos de SS não tinham neutrófilos com características reativas normais, mas eram imaturos. Essas células mononucleares pareciam mais com histiócitos e expressavam imuno-histoquimicamente mieloperoxidase (MPO), CD33, CD163, CD68, um imunofenótipo consistente com precursores mieloides, e células mielomonocíticas. Essa variante histológica da SS foi denominada síndrome de Sweet histiocitoide (SSH) e, posteriormente, demonstrou ser mais comum na SS associada a processos hematológicos do que na SS idiopática ou reativa.³ Descobertas mais recentes na última década tentaram investigar mais a fundo as dermatoses neutrofílicas associadas à SMD. Com base nos estudos do grupo de Vignon-Pennamen et al., o termo mielodisplasia cutis (MC) foi proposto para se referir às dermatoses mieloides no espectro entre SS e leucemia cutis em pacientes com SMD. Especificamente, a definição precisa de MC representaria pacientes com SMD, lesões compatíveis com SS, com infiltrado dérmico composto por células mieloides imaturas, não blastogênicas e cuja clonalidade é exatamente a mesma daquela associada às células mielodisplásicas na

medula óssea. Assim, a MC na pele seria a expressão de um processo clonal na medula óssea, com mutações idênticas às da medula óssea.⁴ Esse conceito explicaria por que a MC é, em geral, dependente de corticosteroides, com doses geralmente crescentes (ao contrário da SS comum, que geralmente responde bem a corticosteroides). De fato, os tratamentos mais eficazes relatados para MC são aqueles comumente usados para SMD, como agentes desmetilantes (especialmente azacitidina e decitabina) e, em última análise, como tratamento curativo, o transplante alogênico de células-tronco hematopoieticas (alo-HSCT).^{4,5}

Nas figuras 1 e 2, apresenta-se um paciente do sexo masculino, de 68 anos, com histórico de SMD de alto risco (mutações em DMT3A, EZH2 e TP53), que foi recentemente diagnosticado e tratado para MC no departamento de dermatologia. Esse paciente apresentou inicialmente (fig. 1) lesões compatíveis (e histologicamente confirmadas) com paniculite, especificamente paniculite lobular neutrofílica. Após resposta inicial à prednisona, quando a dose foi reduzida para < 10 mg/dia, o paciente continuou a desenvolver novos nódulos e úlceras semelhantes a pioderma gangrenoso, especialmente em áreas de trauma (punções, biopsias etc.; fig. 2), demonstrando fenômeno de patergia proeminente. Em vista dessas lesões, foi proposto o diagnóstico de MC e iniciado tratamento com azacitidina subcutânea semanal 75 mg/m² em colaboração com o Departamento de Hematologia. Os achados histopatológicos (fig. 3) revelaram que o infiltrado dérmico era rico em células com morfologia histiocitária, e a imuno-histoquímica mostrou que as células combinavam imunofenótipos mieloide e monocítico, com expressão de MPO e CD163 e negatividade para CD3, PAX5, CD79a, CD34, CD43, CD56 e CD117. Não foram encontrados achados histopatológicos ou imuno-histoquímicos compatíveis com leucemia cutis nas amostras examinadas, o que também foi inconsistente com a resposta aos corticosteroides. Foi solicitado teste genético de pele e medula óssea para o gene *UBA1*, e o diagnóstico de síndrome VEXAS (vacúolos, enzima E1, ligada ao X, autoinflamatória, somática) foi excluído. Esses achados e a evolução do paciente confirmaram o diagnóstico de MC. Apesar da resposta inicial à azacitidina, o paciente continuou a desenvolver novas lesões. Na tentativa de reduzir essas lesões neutrofílicas, o tratamento com ciclosporina e anakinra foi iniciado sucessivamente, de maneira compassiva, ambos sem resposta. Em virtude da idade e das comorbidades do paciente, o transplante alogênico de células-tronco hematopoieticas (TCTH) foi recusado. Três meses após o diagnóstico, o paciente evo-

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501185>

☆ Como citar este artigo: Mansilla-Polo M, Martín-Torregrosa D. Refractory myelodysplasia cutis in a patient with progression to acute myeloid leukaemia. *An Bras Dermatol.* 2025;100:501185.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Comunidad Valenciana, Valencia, Espanha.

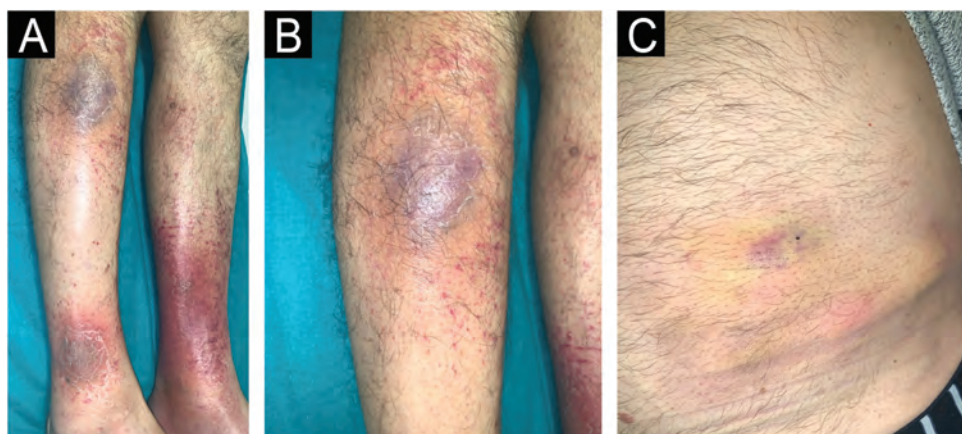


Figura 1 Aspecto clínico das lesões cutâneas iniciais. Nódulos subcutâneos em ambos os membros inferiores e hemiabdomen esquerdo (na área da administração de heparina, demonstrando fenômeno de patergia). A histopatologia das lesões nas pernas revelou paniculite lobular neutrofílica.

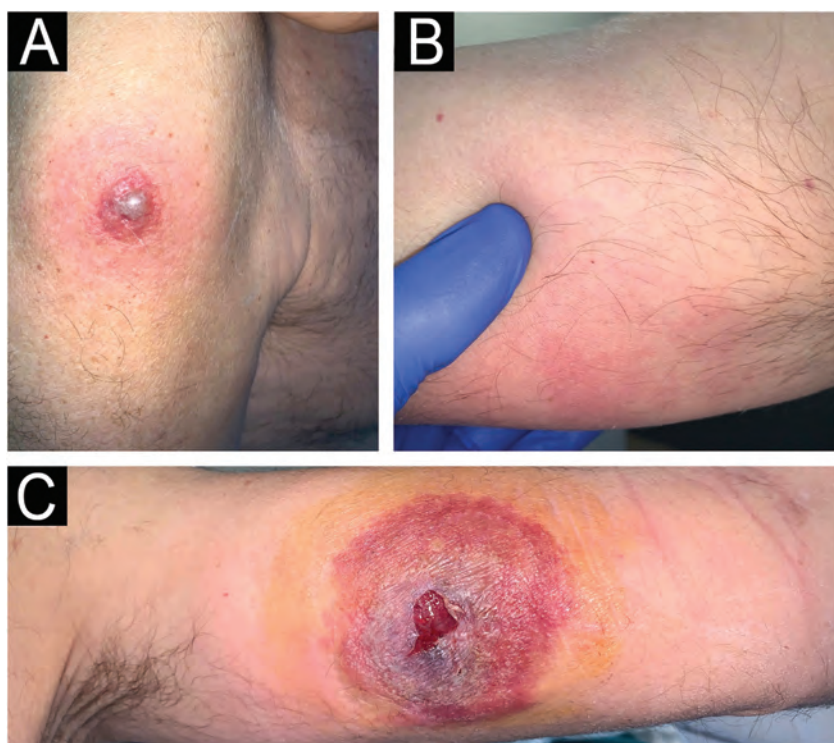


Figura 2 Novas lesões cutâneas secundárias à patergia. (A) Placa eritematoviolácea no ombro esquerdo, ao redor da aplicação de vacina. (B) Nódulo subcutâneo na face medial do braço direito, na área de apoio. (C) Úlcera semelhante a pioderma gangrenoso na face interna do braço esquerdo, na via periférica. A histopatologia da lesão no ombro esquerdo mostrou síndrome de Sweet histiocitoide.

luiu sistemicamente para leucemia mieloide aguda e faleceu em decorrência da doença, apesar de múltiplos ciclos de quimioterapia.

O objetivo deste artigo é chamar a atenção da comunidade científica para a existência da MC. Particularmente marcante na MC é o acentuado fenômeno da patergia (daí a necessidade de evitar procedimentos invasivos), a frequente corticod dependência (seu tratamento é o da SMD e não, como usualmente, o das dermatoses neutrofílicas) e a necessidade de descartar a presença da síndrome VEXAS,

dada sua associação conhecida e relatada. Trata-se de distúrbio autoinflamatório recentemente descrito, causado por mutações somáticas no gene *UBA1*. Caracteriza-se por inflamação sistêmica, lesões cutâneas (caracteristicamente placas eritematoedematosas com aparência de dermatoses neutrofílicas) e anormalidades hematológicas. A VEXAS está fortemente associada à SMD, com muitos pacientes apresentando citopenias e alterações displásicas na medula óssea, associando os componentes inflamatórios e hemato-

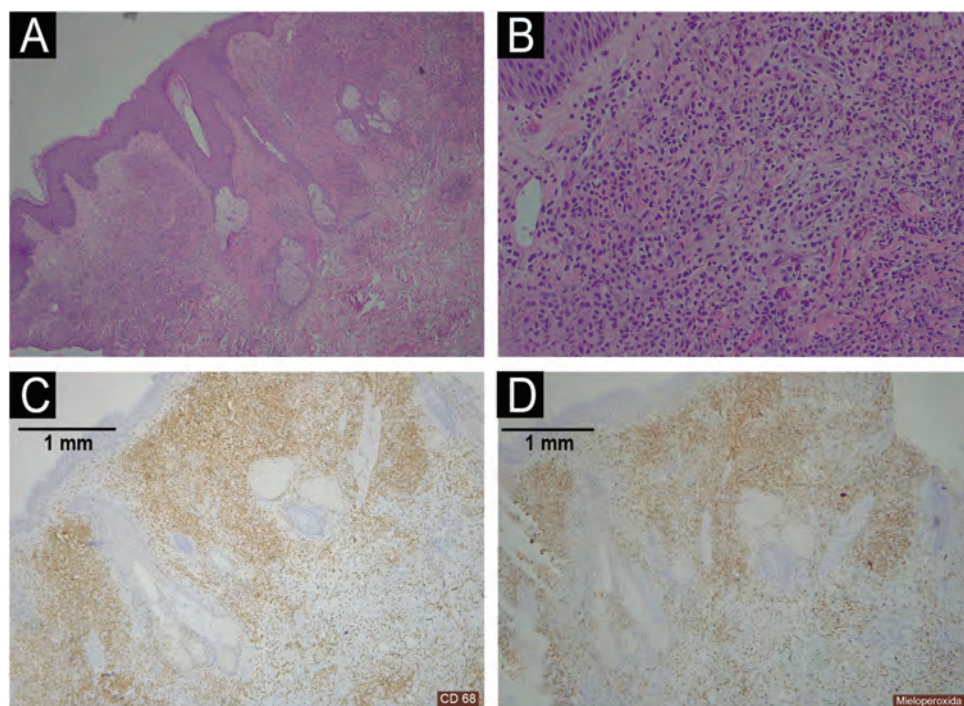


Figura 3 Histopatologia de uma lesão no ombro (painel A, Hematoxilina & eosina 40×; painel B, Hematoxilina & eosina 200×; painel C, CD68 4×; painel D, MPO 4×). Infiltrado dérmico rico em células atípicas de aspecto histiocítico, dispostas em aglomerados e infiltrando feixes de colágeno (painéis A-B). A imuno-histoquímica mostrou que as células combinavam imunofenótipos mielóides e monocíticos, com expressão tanto de CD68 (painel C) quanto de MPO (painel D). Os marcadores linfóides (CD3, CD79a, CD63 e PAX5) foram negativos. CD34, CD56, CD117 e CD138 também foram negativos.

lógicos por meio de ubiquitinação e homeostase proteica defeituosas.^{4,5}

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Miguel Mansilla-Polo: Gerenciou tratamentos e procedimentos clínicos e redigiu a versão inicial do artigo.

Daniel Martín-Torregrosa: Supervisionou o trabalho.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Hiram Larangeira de Almeida Jr.

Referências

1. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol.* 1964;76:349–56.

2. Zheng S, Li S, Tang S, Pan Y, Ding Y, Qiao J, et al. Insights into the characteristics of sweet syndrome in patients with and without hematologic malignancy. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:20.
3. Requena L, Kutzner H, Palmedo G, Pascual M, Fernández-Herrera J, Fraga J, et al. Histiocytoid sweet syndrome: a dermal infiltration of immature neutrophilic granulocytes. *Arch Dermatol.* 2005;141:834–42.
4. Vignon-Pennamen MD, Battistella M. From histiocytoid sweet syndrome to Myelodysplasia Cutis: history and perspectives. *Dermatol Clin.* 2024;42:209–17.
5. Whittington CP, Ross CW, Ramirez JA, Lowe L, Brown N, Hristov AC. Myelodysplasia Cutis. *Arch Pathol Lab Med.* 2024;148:385–9.

Miguel Mansilla-Polo a,b,*

e Daniel Martín-Torregrosa a,b

^a Departamento de Dermatologia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Comunidad Valenciana, Valência, Espanha

^b Departamento de Dermatologia, Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) La Fe, Comunidad Valenciana, Valencia, Espanha

* Autor para correspondência.

E-mail: miguel_yecla96@hotmail.com (M. Mansilla-Polo).

Recebido em 29 de dezembro de 2024; aceito em 26 de fevereiro de 2025



CARTAS - DERMATOPATOLOGIA

Invasão dupla: caso inédito de metástases de dois sítios primários distintos coexistindo em uma única lesão cutânea^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

O presente caso mostra apresentação inédita, em que um único tumor cutâneo foi formado por metástases de duas neoplasias independentes, de sítios distintos. Trata-se de paciente do sexo masculino, de 80 anos, com duas lesões tumorais no couro cabeludo, com três meses de evolução (fig. 1). O paciente tinha histórico de tabagismo e carcinoma renal de células claras, diagnosticado 16 meses antes, tratado com nefrectomia radical e linfadenectomia retroperitoneal sem evidência de metástase linfonodal. Relatava perda ponderal significativa, mas negava outros sintomas sistêmicos.

As lesões foram excisadas cirurgicamente em bloco, com fechamento utilizando enxerto de pele de espessura total. O exame histopatológico revelou duas lesões dérmicas com células de citoplasma claro, núcleos pleomórficos, vasculatura proeminente e necrose geográfica. A imuno-histoquímica para CD10 e PAX-8 confirmou o carcinoma renal de células claras (CCR) metastático. Sob a maior lesão, havia proliferação dérmica de células atípicas formando estruturas glandulares, com pleomorfismo, atividade mitótica e necrose intraluminal. A coloração imuno-histoquímica foi positiva para CK20, CDX2 e SATB2, consistente com adenocarcinoma colorretal metastático (figs. 2 e 3).

A colonoscopia revelou lesão infiltrativa no reto distal, confirmada por biopsia como adenocarcinoma colorretal. O estadiamento por tomografia mostrou metástases pulmonares e hepáticas. Um mês após a cirurgia, apesar das margens

livres, surgiram três novos implantes metastáticos na borda do enxerto (fig. 4). O paciente foi encaminhado à oncologia para tratamento paliativo.

Metástases cutâneas, em geral, surgem após o diagnóstico do tumor primário, mas, em até 1/3 dos casos, podem ser a primeira manifestação do câncer. Em 79% dos pacientes, estão associadas a metástases viscerais concomitantes.¹ A incidência de metástases cutâneas varia entre 0,7% e 9% dos pacientes com malignidades. Os tumores com maior tendência variam entre os sexos: em homens, pulmão (24%–28,6%), trato gastrintestinal (14,2%–19%), melanoma (13%–18,2%) e carcinoma escamoso de cabeça e pescoço (9,1%–12%); em mulheres, mama (69%), colorretal (9%), melanoma (5%) e ovário (4%).²

O carcinoma de células renais representa 2%–3% das neoplasias sólidas em adultos; a pele é o terceiro local mais comum de metástase, após linfonodos e pulmões (6%–11%).³ Clinicamente, apresenta-se como nódulos avermelhados ou arroxeados, pulsáteis, localizados em extremidades, face, couro cabeludo ou cicatrizes, podendo simular angiomas e granulomas piogênicos.^{3,4} Imuno-histoquimicamente, é positivo para PAX8, queratina, EMA, RCC-Ma, CD10, vimentina e S100, e negativo para CK7, CK20, inibina, Melan-A, calretinina e TTF-1.^{2,5}

O adenocarcinoma colorretal é o tumor gastrintestinal com maior propensão a metástases cutâneas (4% dos casos).⁶ Em geral, surgem após o diagnóstico do tumor primário, manifestando-se como nódulos no abdome, pelve ou região umbilical, incluindo o clássico nódulo de Sister Mary Joseph.^{5,7} Mais raramente, ocorrem no rosto ou em cicatrizes. Imuno-histoquimicamente, são positivos para SATB2, CK20, CDX2, mucina e CEA, e negativos para CK7.^{2,8}

A coexistência de metástases de dois sítios primários distintos em uma única lesão cutânea, como observado neste caso, pode ser explicada pelos modelos de progressão metastática. Segundo as hipóteses de expansão clonal e variante rara, as alterações genéticas e epigenéticas conferem vantagens seletivas às células tumorais, permitindo angiogênese, evasão imunológica e invasão tecidual. Essas vantagens dependem da interação entre as células tumorais e o microambiente tecidual, mediada por moléculas como integrinas, fatores de crescimento angiogênicos e proteínas de adesão celular.²

Neste caso, o couro cabeludo, por ser região altamente vascularizada, pode ter oferecido ambiente favorável para o desenvolvimento tumoral. Além disso, a metástase inicial do carcinoma de células renais pode ter causado alterações

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501195>

☆ Como citar este artigo: Pacheco MA, Pereira AA, Abi Saab LS, Rigatti RT, Dimatos OC, Martini APS. Double invasion: an unprecedented case of metastases from two distinct primary sites coexisting in a single cutaneous lesion. *An Bras Dermatol.* 2025;100:501195.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.



Figura 1 Lesões tumorais em couro cabeludo: Ambas bem aderidas, firmes, friáveis e indolores. A maior mostrou-se formada por contiguidade de metástase de carcinoma de células renais e adenocarcinoma intestinal; a menor mostrou-se formada apenas por células de carcinoma de células renais.

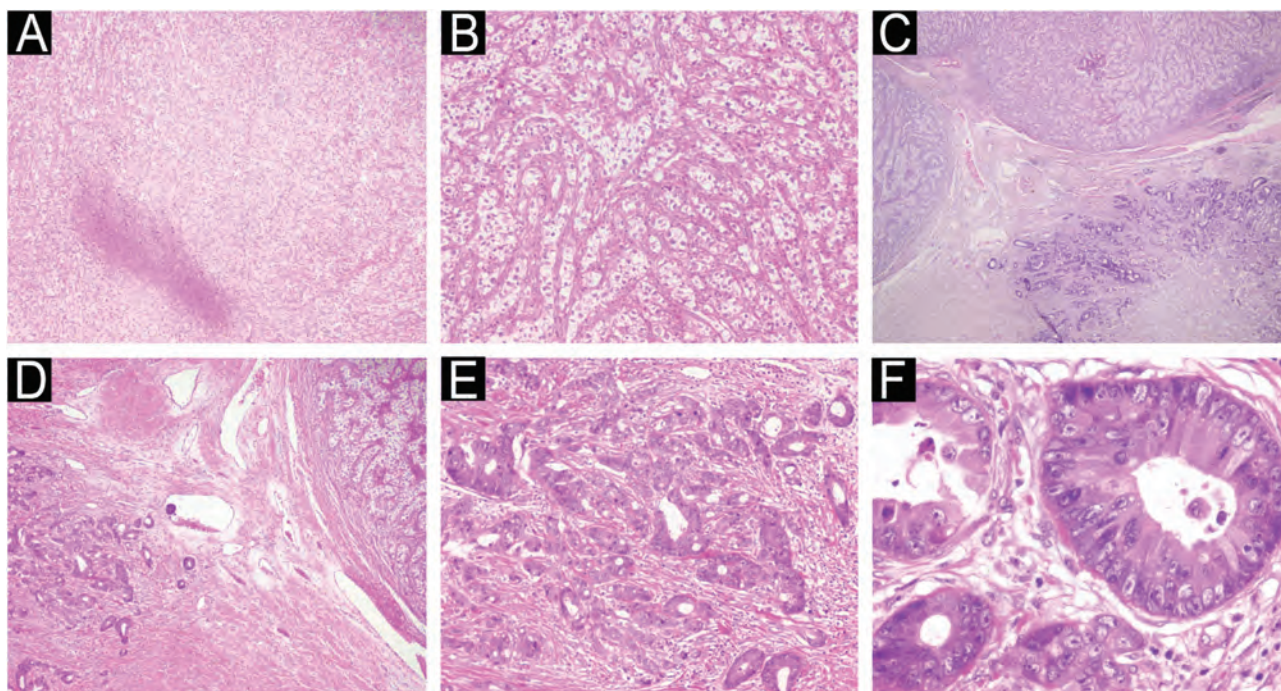


Figura 2 Histopatologia da maior lesão no couro cabeludo. (A) Neoplasia formada por células claras com área de necrose geográfica. (B) Células claras com núcleos pleomórficos permeadas por vascularização proeminente. (C) Sob o carcinoma de células claras, neoplasia com padrão tubular. (D) Área de embolização angiolinfática entre as duas neoplasias. (E-F) Adenocarcinoma com pleomorfismo nuclear e atividade mitótica atípica.

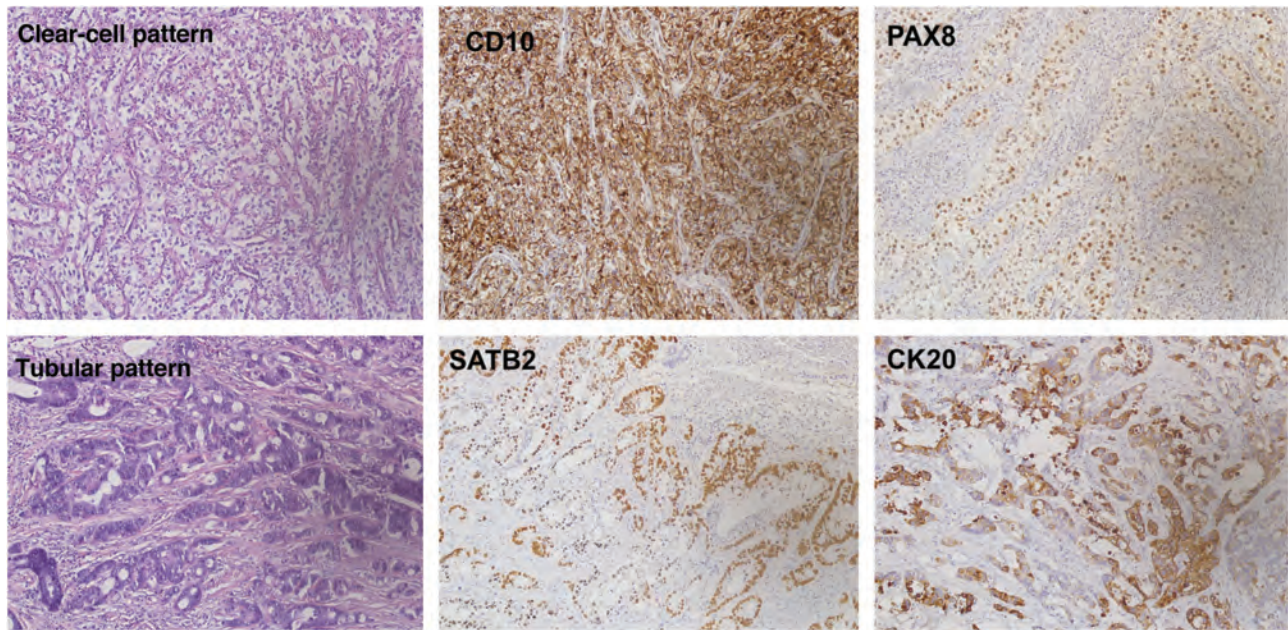


Figura 3 Perfil de expressão imuno-histoquímica diferente entre as duas neoplasias, com positividade de CD10 e PAX9 no carcinoma de células claras, e de SATB2 e CK20 no adenocarcinoma.



Figura 4 (A) Planejamento pré-operatório das lesões excisadas. (B) Vista intraoperatória evidenciando a ressecção das lesões em bloco. (C) Resultado imediato do pós-operatório com fechamento da ferida utilizando enxerto de pele de espessura total. (D-F) Evolução no pós-operatório tardio mostrando o surgimento de novos implantes metastáticos na borda do enxerto.

locais, como estase vascular, criando microambiente propício que facilitou a implantação subsequente de células metastáticas do adenocarcinoma colorretal.

Alternativamente, a presença simultânea das duas neoplasias pode ser resultado de um processo contingencial, no qual a imunossenescência e alterações microambientais favorecem a ocorrência independente, mas concomitante, dessas metástases.

Este caso ressalta a importância da avaliação diagnóstica detalhada pelo dermatopatologista, com exame global das lesões excisadas para identificar padrões celulares distintos e orientar a investigação imuno-histoquímica. Estudos futuros são necessários para aprofundar o conhecimento dos mecanismos de interação entre as células malignas e o microambiente cutâneo, assim como suas implicações clínicas.

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.

Amanda Amaro Pereira: Concepção e o desenho do estudo; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante.

Leonardo Simas Abi Saab: Concepção e o desenho do estudo.

Rúbia Tabata Rigatti: Redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante.

Oscar Cardoso Dimatos: Concepção e o desenho do estudo.

Athos Paulo Santos Martini: Redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Ana Maria Roselino

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Referências

1. Souza BC, Miyashiro D, Pincelli MS, Sanches JA. Cutaneous metastases from solid neoplasms: literature review. *An Bras Dermatol*. 2023;98:571–9.
2. Hussein MR. Skin metastasis: a pathologist's perspective. *J Cutan Pathol*. 2010;37:e1–20.
3. Mitomi T, Kawahara T, Nomura S, Kuroda S, Takeshima T, Takamoto D, et al. Skin metastasis of renal cell carcinoma. *Case Rep Oncol*. 2020;13:798–801.
4. Silver E, Roudakova K, Bial N, Daniel D. Cutaneous metastasis of renal cell carcinoma to the cheek: a case report and literature review. *Am J Case Rep*. 2021;22:e928999.
5. Barr ML, Jilaveanu LB, Camp RL, Adeniran AJ, Kluger HM, Shuch B. PAX-8 expression in renal tumours and distant sites: a useful marker of primary and metastatic renal cell carcinoma? *J Clin Pathol*. 2015;68:12–7.
6. Bittencourt MJS, Imbiriba AA, Oliveira OA, Santos JEBD. Cutaneous metastasis of colorectal cancer. *An Bras Dermatol*. 2018;93:884–6.
7. Sittart JA, Senise M. Cutaneous metastasis from internal carcinomas: a review of 45 years. *An Bras Dermatol*. 2013;88:541–4.
8. Dragomir A, de Wit M, Johansson C, Uhlen M, Pontén F. The role of SATB2 as a diagnostic marker for tumors of colorectal origin: results of a pathology-based clinical prospective study. *Am J Clin Pathol*. 2014;141:630–8.

Matheus Alves Pacheco ^{a,*}, Amanda Amaro Pereira ^b,
Leonardo Simas Abi Saab ^c, Rúbia Tabata Rigatti ^b,
Oscar Cardoso Dimatos ^d
e Athos Paulo Santos Martini ^a

^a Serviço de Dermatologia, Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

^b Departamento de Patologia, Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

^c Ambulatório de Cirurgia Dermatológica, Serviço de Dermatologia, Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

^d Ambulatório de Doenças Bolhosas, Serviço de Dermatologia, Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: matheusapd@gmail.com (M.A. Pacheco).

Recebido em 25 de janeiro de 2025; aceito em 19 de março de 2025

CARTAS - DERMATOPATOLOGIA

A relevância da correlação clínico-patológica no diagnóstico da Doença de Rosai-Dorfman cutânea ☆☆☆



Prezado Editor,

Relatamos o caso de uma paciente do sexo feminino, 82 anos, que buscou avaliação dermatológica em virtude de duas lesões em dorso alto havia três meses, com crescimento progressivo. Negava sintomas como febre, sudorese ou perda ponderal. Ao exame físico, observaram-se duas placas papulosas violáceas em dorso alto e circundadas por pápulas de aspecto semelhante. A dermatoscopia mostrou fundo róseo, com estruturas brancas e telangiectasias (fig. 1). Não foi notada adenomegalia à palpação das principais cadeias linfonodais. Hemograma, parâmetros bioquímicos, tomografia

de tórax e ultrassonografia abdominal estavam dentro da normalidade. Ao exame histopatológico, identificou-se lesão dérmica com infiltrado linfo-histiocitário com emperipolese, isto é, fagocitose de linfócitos, plasmócitos e hemácias íntegras por histiócitos com citoplasma amplo e nucléolo conspícuo (fig. 2). A imuno-histoquímica foi positiva nos histiócitos para os marcadores CD68 (clone PG-M1), ciclina D1(clone EP12), S100 (clone 4C4.9) e negativa para CD1a (clone 010) (fig. 3). Assim, tomando em conjunto os achados clínicos, laboratoriais e histopatológicos, concluiu-se o diagnóstico de Doença de Rosai-Dorfman cutânea (DRDC).

A DRDC é afecção rara, causada por células não Langerhans, descrita como entidade clínico-patológica distinta¹ e classificada no grupo C das histiocitoses.² A doença exclusiva da pele corresponde a cerca de 3% de todos os casos extranodais.³ Apesar de alguns trabalhos tentarem estabelecer relação da doença com infecções virais e doenças autoimunes, a etiologia ainda permanece desconhecida.^{1,4,5}



Figura 1 Foto clínica e dermatoscópica das lesões. (A) Duas placas papulosas violáceas em dorso alto, com pápulas da mesma coloração ao redor. (B) Estruturas brancas e telangiectasias com fundo róseo à dermatoscopia.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501180>

☆ Como citar este artigo: Baldecerra CF, Zanardi PI, Zanatta RC, Giovanni Filho SCF, Moreira CR. The relevance of clinical-pathological correlation in the diagnosis of Cutaneous Rosai-Dorfman disease. An Bras Dermatol. 2025;100:501180.

☆☆ Trabalho realizado no Ambulatório de Dermatologia, Autarquia Municipal de Saúde de Apucarana, Apucarana, PR, Brasil.

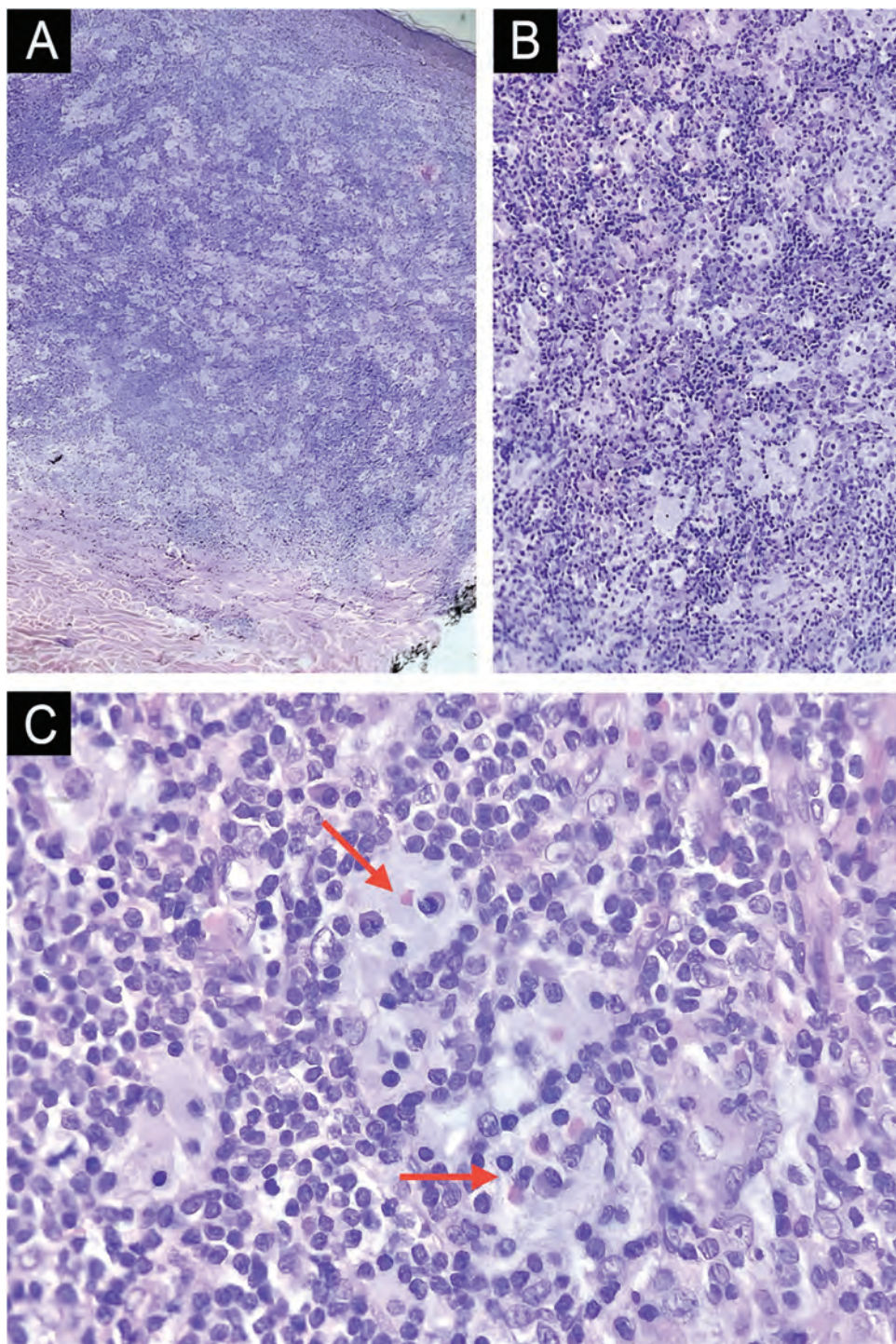


Figura 2 Histopatologia de lesão em dorso, na coloração de Hematoxilina & eosina. (A) Proliferação linfo-histiocitária dérmica bem delimitada sem acometimento epidérmico (Hematoxilina & eosina, 40×). (B) Numerosos histiócitos de citoplasma amplo anfílico entremeados por linfócitos pequenos (Hematoxilina & eosina, 100×). (C) Presença de emperipolese demonstrada nas setas vermelhas (Hematoxilina & eosina, 400×).

A DRDC afeta preferencialmente mulheres caucasianas e asiáticas, com idade média de 45 anos.^{1,2,4,5} O quadro clínico pode variar entre lesões papulares, placas, nódulos e tumorações com coloração eritemato-acastanhada de tamanhos variados e assintomáticas.¹⁻⁴ Os locais mais comumente afetados são tronco, cabeça e pescoço.^{1,3}

A histopatologia evidencia lesão dérmica e extensão para tecido subcutâneo, com presença de aglomerados de histiócitos e emperipolese, em fundo inflamatório misto com linfócitos e plasmócitos.⁴ A imuno-histoquímica é de grande importância, principalmente para excluir diagnósticos diferenciais como histiocitoses de células de Langerhans.² O

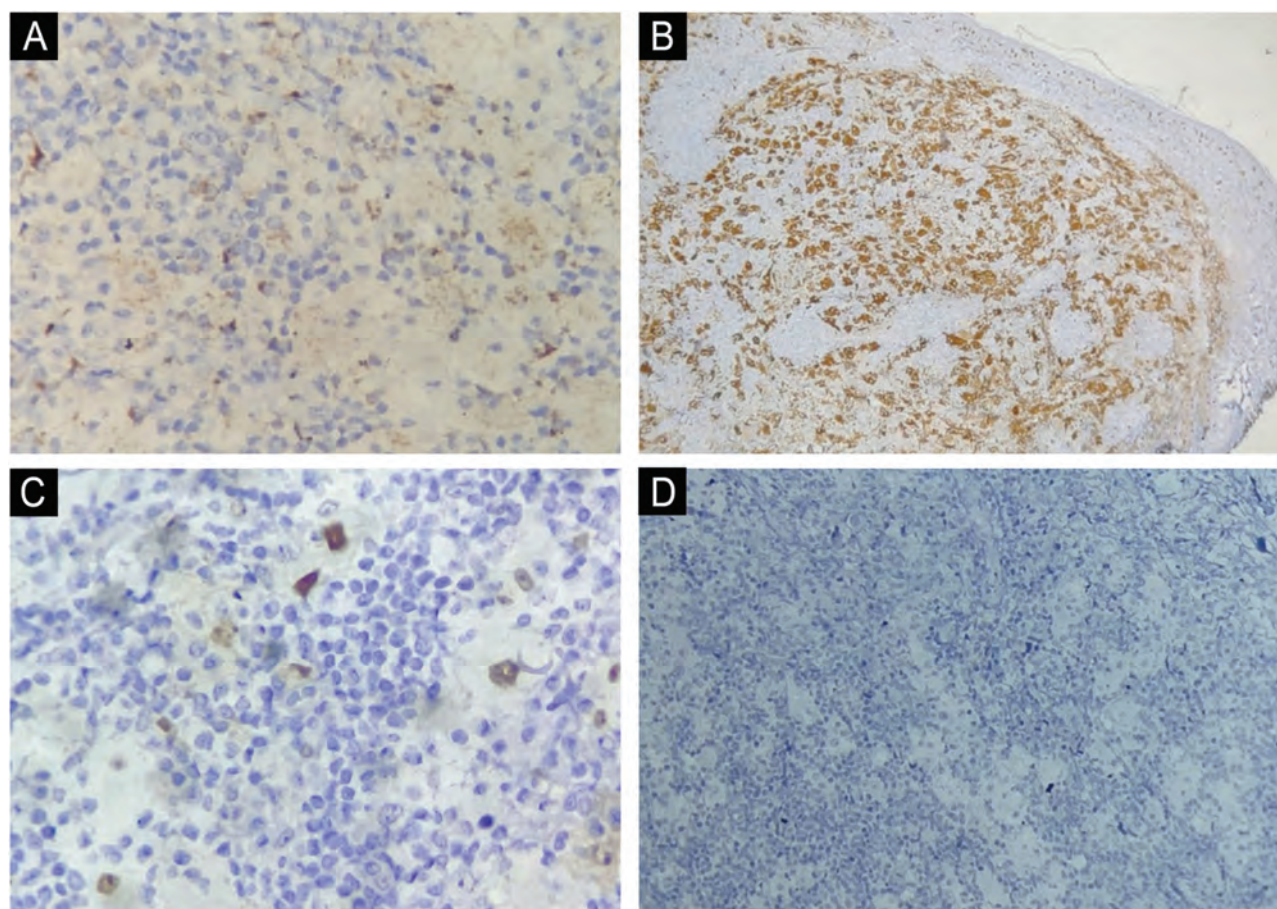


Figura 3 Análise imuno-histoquímica. (A) CD68 positiva (aumento de 400×). (B) S100 positiva (aumento de 40×). (C) Ciclina D1 positiva (aumento de 400×). (D) CD1a negativa (aumento de 100×).

principal critério é a positividade para S100 e CD68 e a negatividade para CD1a nas células histiocíticas na DRDC;⁴ entretanto, também pode haver positividade para ciclina D1,^{6,7} como visto no caso apresentado.

A DRD é doença benigna, com aproximadamente 50% dos casos com resolução espontânea.² Quando há acometimento exclusivamente cutâneo, o prognóstico torna-se ainda mais favorável, uma vez que apresenta baixo risco de envolvimento sistêmico.⁸ O tratamento pode ser realizado com exérese cirúrgica, corticoides sistêmicos, imunomoduladores, quimioterapia ou radioterapia.¹ A paciente do presente caso foi submetida a exérese total das lesões e acompanhamento semestral, já tendo completado dois anos de seguimento clínico com ausência de recidivas, novas lesões ou sinais de doença sistêmica.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Carolina Ferreira Baldecerra: Revisão crítica da literatura; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Patrícia Imai Zanardi: Revisão crítica da literatura; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Rafaella Cristine Zanatta: Revisão crítica da literatura; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Silvio César Franco Giovanni Filho: Revisão crítica da literatura; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação da versão final do manuscrito.

Cássio Rafael Moreira: Revisão crítica da literatura; 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.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Editor associado científico

Hiram Larangeira de Almeida Jr.

Referências

1. Dalia S, Sagatys E, Sokol L, Kubal T. Rosai-Dorfman disease: Tumor biology, clinical features, pathology, and treatment. *Cancer Control*. 2014;21:322–7.
2. Bruce-Brand C, Schneider JW, Schubert P. Rosai-Dorfman disease: An overview. *J Clin Pathol*. 2020;73:697–705.
3. El-Kamel MF, Abdelaziz AM, Mohammed H. A new presentation of isolated cutaneous Rosai-Dorfman disease: Eruptive xanthoma-like lesions. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2020;86:158.
4. Ahmed A, Crowson N, Magro CM. A comprehensive assessment of cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Ann Diagn Pathol*. 2019;40:166–73.
5. Brenn T, Calonje E, Granter SR, Leonard N, Grayson W, Fletcher CD, et al. Cutaneous Rosai-Dorfman disease is a distinct clinical entity. *Am J Dermatopathol*. 2002;24:385–91.
6. Baraban E, Sadigh S, Rosenbaum J, John Van Arnam, Bogusz AM, Mehr C, et al. Cyclin D1 expression and novel mutational findings in Rosai-Dorfman disease. *British journal of haematology*. 2019;186:837–44.
7. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2024. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 11).
8. Landim FM, Rios HO, Costa CO, Feitosa RGF, Rocha Filho FD, Costa AAA. Doença de Rosai-Dorfman cutânea. *An Bras Dermatol*. 2009;84:275–8.

Carolina Ferreira Baldecerra *, Patrícia Imai Zanardi ,
Rafaella Cristine Zanatta ,
Silvio Cesar Franco Giovanni Filho 
e Cássio Rafael Moreira 

Ambulatório de Dermatologia, Autarquia Municipal de Saúde de Apucarana, Apucarana, PR, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: carolbaldecerra1@gmail.com (C.F. Baldecerra).

Recebido em 10 de janeiro de 2025; aceito em 19 de março de 2025



CARTAS - TROPICAL/INFECTOPARASITÁRIA

Feo-hifomicose por *Cladosporium cladosporioides*: importância da identificação molecular em casos desafiadores^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

O gênero *Cladosporium* inclui fungos demáceos amplamente distribuídos e frequentemente contaminantes do meio, presente em plantas e solo, embora algumas espécies, como *C. cladosporioides*, *C. herbarum*, *C. oxysporum* e *C. sphaerospermum*, sejam patogênicas, causando infecções cutâneas superficiais e profundas.^{1,2}

As lesões mais típicas se apresentam como nódulos, placas, úlceras supurativas ou lesões crostosas semelhantes a ectima, localizadas em áreas de trauma ou comprometimento da pele.^{3,4} Diagnósticos incorretos são comuns em virtude de apresentações sobrepostas com abscessos bacterianos, eczema ou outras infecções fúngicas.^{1,4} Apresentamos um paciente com infecção fúngica de diagnóstico etiológico tardio, curso insidioso e desfecho clínico grave.

Paciente do sexo masculino, 75 anos, atendido no pronto-socorro com astenia e úlceras cutâneas. Relata nódulos avermelhados e dolorosos há oito meses, principalmente nos membros, que evoluíram para úlceras, algumas com resolução espontânea, com piora havia 20 dias. Atendido previamente em serviço externo, realizado duas biopsias de sítios diferentes com anatomopatológico inconclusivo, e tratado com hipótese de infecção de pele e partes moles sem resposta à antibioticoterapia.

Estava em tratamento regular para hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo 2, hipertireoidismo com bócio e artrite reumatoide; para esta, fazia uso de leflunomida e metotrexato havia seis anos.

Ao exame, apresentava-se em regular estado geral, hipotativo, com aumento do volume cervical anterior (bócio). Na pele, lesão na coxa direita e braço esquerdo (fig. 1), além de dezenas de nódulos eritematovioláceos dolorosos de até 1 cm de diâmetro nos membros.

O paciente foi internado para investigação; foi realizada biopsia de lesão recente, compatível com eritema nodoso, visto que as lesões antigas não apresentavam histopatológico satisfatório. O exame evidenciou infiltrado inflamatório linfo-histiocitário perivascular na derme e infiltrado linfocitário com neutrófilos septais na hipoderme, com pesquisa de fungos positiva, sugerindo *Histoplasma*.

Iniciado itraconazol 800mg/dia, e após 30 dias, dose diária contínua de 400mg/dia. Evoluiu com melhora significativa dos sintomas sistêmicos, recebendo alta. Após 12 meses de seguimento regular ambulatorial, o paciente apresentava cicatrização completa das úlceras (fig. 2), diminuição do número de lesões, porém com recorrência da inflamação dos eritemas nodosos (fig. 3). Considerando resposta parcial ao tratamento, decidiu-se por nova biopsia e realização de reação em cadeia por polimerase (PCR) para fungo e sequenciamento genético do material.

A sequência obtida foi analisada na base de dados genômicos BLASTn (GenBank-NCBI; <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi/>), com a identificação molecular do complexo *Cladosporium cladosporioides*, identidade máxima ou similaridade foi de 99,7% a 100% (fig. 4).

Após a identificação do fungo demáceo, optamos por manutenção do tratamento com itraconazol e associação de ressecções cirúrgicas.

Em vigência do tratamento, após 24 meses o paciente ainda apresentava lesões recidivantes. Foi programada troca para a anfotericina B; contudo, o paciente perdeu o seguimento. Retornou ao pronto-socorro com queixa de tosse e febre intermitente havia três semanas. O paciente evoluiu com insuficiência respiratória aguda grave, intubação orotraqueal e ventilação mecânica. Na tomografia computadorizada de tórax, sinais de pneumonia atípica, não podendo descartar etiologia fúngica, evoluindo para choque séptico e óbito em poucas horas.

No presente caso, o paciente apresentava idade, morbidades e uso crônico de medicações que o tornaram mais suscetível à infecção. Alguns casos ocorrem em indivíduos imunocompetentes,³ porém a gravidade depende do estado imunológico.⁵ Doenças graves são mais comuns em indivíduos imunocomprometidos (p. ex., diabetes, uso de esteroides).⁶ Esses fungos invadem a pele por lesões prévias,

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501196>

☆ Como citar este artigo: Zanetti OS, D'Elia MPB, Dos Santos SS, Ricci G. Phaeohyphomycosis caused by *Cladosporium cladosporioides*: importance of molecular identification in challenging cases. *An Bras Dermatol*. 2025;100:501196.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Universitário, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brasil.

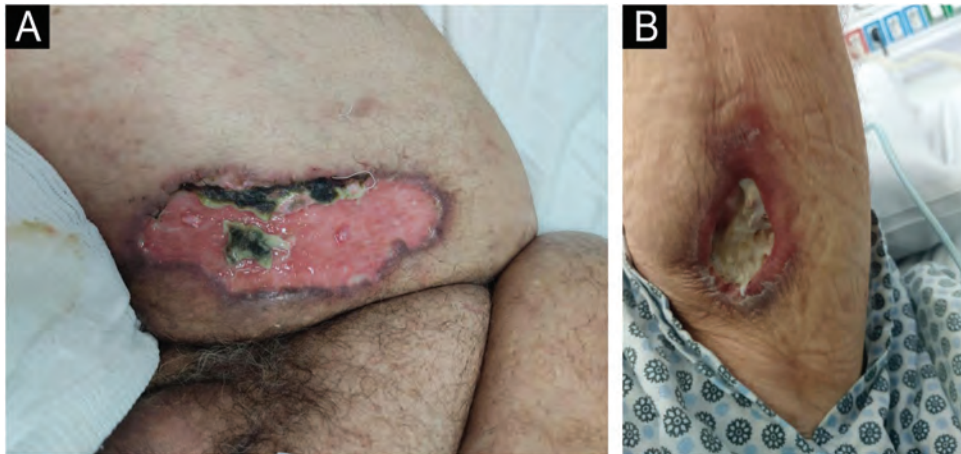


Figura 1 (A) Úlcera rasa em região de coxa direita com necrose de tecido de enxertia. (B) Úlcera em região de inferior proximal de braço esquerdo.

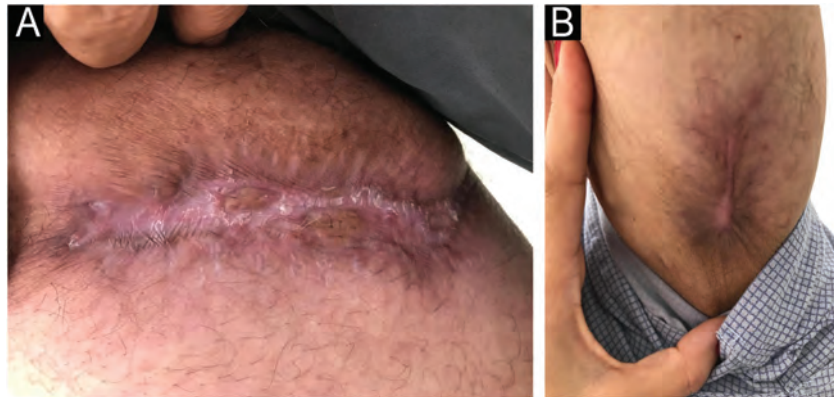


Figura 2 (A) Cicatriz de úlcera em interna de coxa direita após 12 meses. (B) Cicatriz de úlcera em região inferior proximal de braço esquerdo após 12 meses.

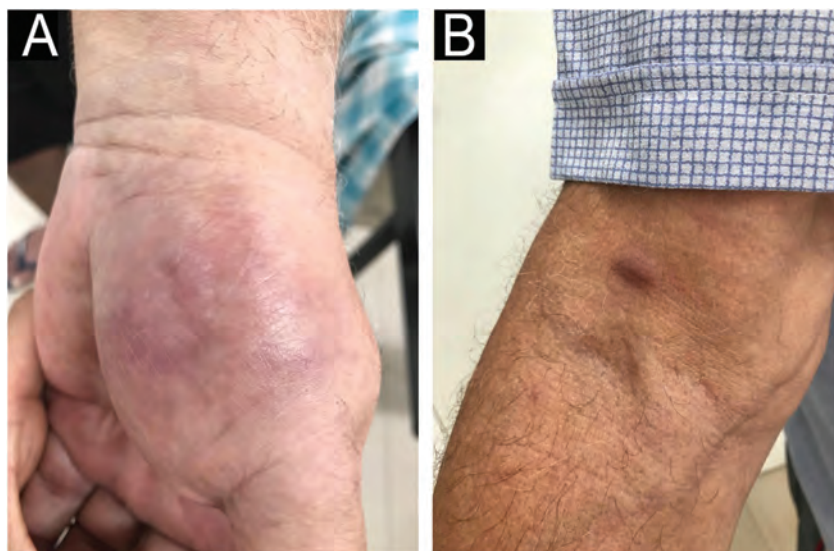


Figura 3 (A) Eritema nodoso em região palmar. (B) Eritema nodoso em região de fossa cubital de braço direito.

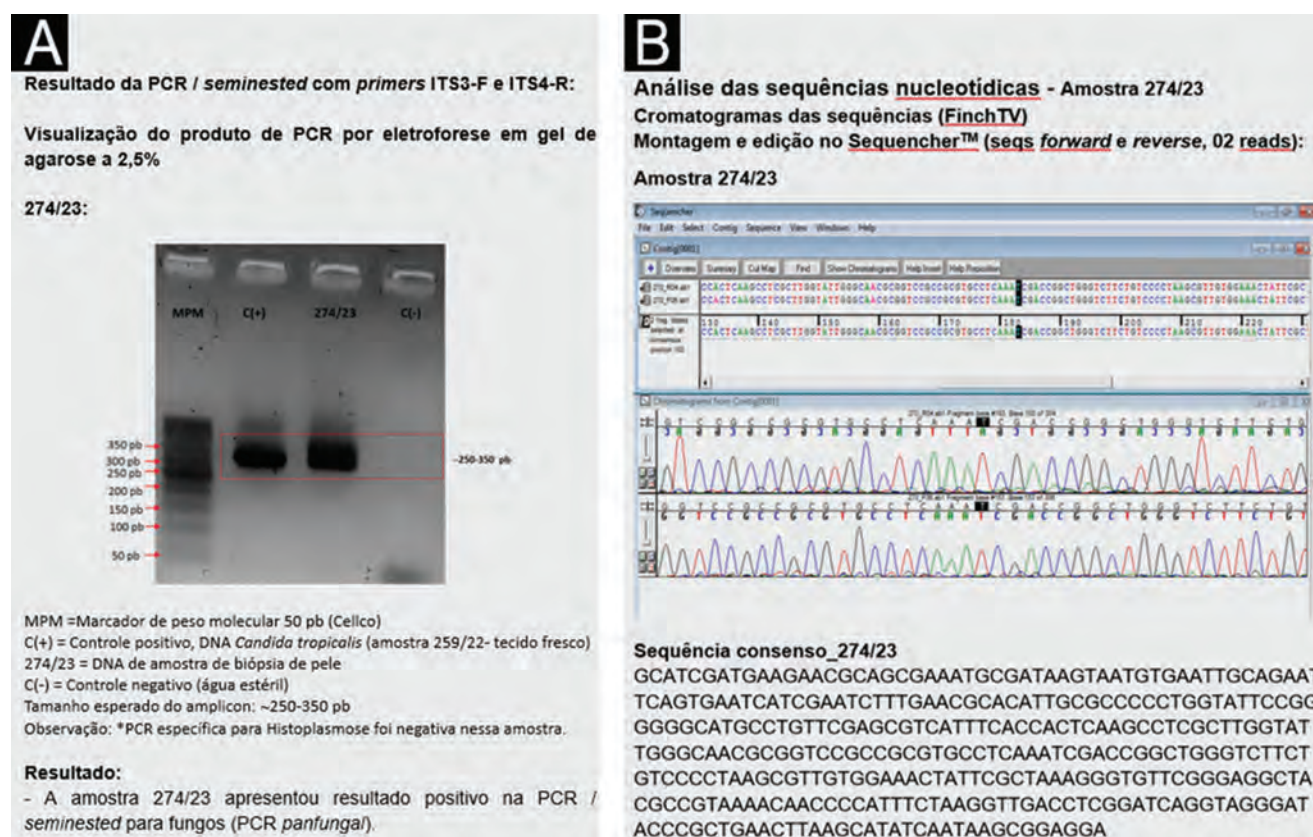


Figura 4 (A) Resultado de PCR para fungos. B, Análise das sequências nucleotídicas da amostra e comparação com a sequência contida em consenso na base de dados.

produzem enzimas proteolíticas e resistem à ação fagocítica, o que o torna altamente infectante para a pele, podendo raramente disseminar para outros órgãos.^{2,3}

O itraconazol é o agente antifúngico sistêmico de escolha, administrado por três a seis meses com tratamento efetivo e regressão das lesões nos casos relatados na literatura.^{2,3,7} Tratamentos alternativos incluem voriconazol, anfotericina B e fluconazol – os dois primeiros utilizados/indicados em casos refratários.³

O diagnóstico foi desafiador e, como vimos no presente caso, quando tardio pode levar à progressão da doença e a resultados desfavoráveis, sobretudo com manifestações sistêmicas graves.⁴ A identificação molecular é capaz de diferenciar *C. cladosporioides* de outros fungos demáceos,⁸ tornando-se uma aliada na solução de casos complexos e arrastados; apesar de ainda pouco empregada, tem potencial de crescimento na Dermatologia.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Olivia Silva Zanetti: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Maria Paula Barbieri D'Elia: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Sigrid de Sousa Dos Santos: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Giannina Ricci: Aprovação da versão final do manuscrito; análise e interpretação do exame anatomopatológico.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Sélvio Alencar Marques.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Referências

1. Menezes CP, Pérez ALAL, Lima EO. *Cladosporium* ssp.: morfologia, infecções e espécies patogênicas. Acta Brasiliensis. 2017;1:23–7.

2. Duquia RP, Almeida HL Jr, Vettorato G, Rocha NM, Castro LAS. Ecthyma-like phaeohyphomycosis caused by *Cladosporium cladosporioides*. *Mycoses*. 2010;53:541–3.
3. Vieira MR, Milheiro A, Pacheco FA. Phaeohyphomycosis due to *Cladosporium cladosporioides*. *Med Mycol*. 2001;39:135–7.
4. Annessi G, Cimitan A, Zambruno G, Di Silverio A. Cutaneous phaeohyphomycosis due to *Cladosporium cladosporioides*. *Mycoses*. 1992;35:243–6.
5. Belvoncikova P, Splichalova P, Videnska P, Gardlik R. The human mycobiome: Colonization, composition and the role in health and disease. *J Fungi (Basel)*. 2022;8:1046.
6. Sandoval-Denis M, Sutton DA, Martin-Vicente A, Cano-Lira JF, Wiederhold N, Guarro J, et al. *Cladosporium* species recovered from clinical samples in the United States. *J Clin Microbiol*. 2015;53:2990–3000.
7. Gu gnani H, Sood N, Singh B, Makkar R. Case Report. Subcutaneous phaeohyphomycosis due to *Cladosporium cladosporioides*. *Mycoses*. 2000;43:85–7.
8. Sang H, Zheng XE, Zhou WQ, He W, Lv GX, Shen YN, et al. A case of subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Cladosporium cladosporioides* and its treatment. *Mycoses*. 2012;55:195–7.

Olivia Silva Zanetti ^{a,*}, Maria Paula Barbieri D'Elia ^a,
Sigrid de Sousa Dos Santos ^a e Giannina Ricci ^b

^a Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil

^b Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Biologia Molecular Dr. Ivo Ricci, São Carlos, SP, Brasil

Autor para correspondência.

E-mail: oliviaszanetti@gmail.com (O.S. Zanetti).

Recebido em 31 de janeiro de 2025; aceito em 14 de abril de 2025



CARTAS - TERAPIA

Omalizumabe para prurido colinérgico em paciente transplantado renal e em hemodiálise ☆☆☆



Prezado Editor,

O prurido colinérgico (PCO) é condição rara, caracterizada por sensações generalizadas de prurido, formigamento ou queimação, sem lesões cutâneas, desencadeadas pelo aumento da temperatura corporal e reversíveis após o resfriamento. O PCO é frequentemente resistente aos anti-histamínicos H1 (anti-H1), e a escolha do medicamento é ainda mais limitada em pacientes com doença sistêmica grave. A eficácia e a segurança do omalizumabe na urticária crônica espontânea refratária a anti-H1 são amplamente reconhecidas, e ele também tem sido usado com sucesso no tratamento do PCO,^{1,2} mas há pouca informação sobre esse medicamento para o tratamento de pacientes com imunossupressão e hemodiálise concomitantes. Aqui, descreve-se um caso de uso de omalizumabe como tratamento para PCO em paciente transplantado renal e em hemodiálise.

Paciente do sexo masculino, de 45 anos, apresentou-se ao departamento com queixas de prurido e formigamento generalizados por mais de dois meses. A sensação desagradável era desencadeada pelo aumento do calor corporal (p. ex., banhos quentes, carga emocional e ingestão de alimentos apimentados) e aliviada pelo resfriamento. Ocorria várias vezes ao dia e durava até dez minutos de cada vez, mas sem quaisquer lesões. O paciente estava em uso de tacrolimus oral e micofenolato mofetil por 12 anos após o transplante renal e a hemodiálise três vezes por semana foi iniciada há mais de um ano. Desde a diálise, ele transpirou menos. Os exames laboratoriais mostraram eosinófilos, imunoglobulina E (IgE), anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO Ab) e anticorpo antitireoglobulina (anti-Tg Ab) normais. De acordo com a manifestação clínica do paciente, PCO, prurido associ-

Tabela 1 Escores clínicos no início do estudo e 12 a 24 semanas após o tratamento com omalizumabe

Momentos no tempo	Escore clínico		
	NRS de prurido	UCT	DLQI
Basal	8	1	12
Semana 12	0–1	16	2
Semana 24	4	12	6

NRS, Numeric Rating Scale; UCT, Urticaria Control Test; DLQI, Dermatology Life Quality Index.

ado à doença renal crônica (DRC-aP) e anidrose generalizada idiopática adquirida (AIGA, do inglês *Acquired Idiopathic Generalized Anhidrosis*) foram considerados. Entretanto, pacientes com DRC-aP geralmente apresentam prurido persistente, que é intenso à noite em comparação com o dia. Vários fatores, como banho, diálise, calor, pressão e frio, podem exacerbar o prurido, em vez de serem apenas induzidos pelo aumento da temperatura corporal interna.³ A AIGA é caracterizada por anidrose/hipoidrose sem causas aparentes e frequentemente acompanhada de dor dérmica formigante ao transpirar, mas sem prurido.⁴ Portanto, o diagnóstico final é PCO. Considerando a condição física do paciente, não foram realizados testes de provocação física.

O paciente recebeu cetirizina 10 mg/dia, que proporcionou alívio parcial nas primeiras duas semanas, mas o efeito diminuiu gradualmente. Em seguida, loratadina 10 mg/dia foi prescrita, mas foi descontinuada em virtude de palpitação. Omalizumabe (300 mg/4 semanas) em combinação com cetirizina 10 mg/dia foi usado considerando a doença de base e acessibilidade e custo do medicamento. No início do estudo, ele apresentava Escala Numérica de Avaliação (NRS, do inglês *Numeric Rating Scale*) para prurido de 8/10, escore no *Urticaria Control Test* (UCT) de 1/16 e escore no *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) de 12/30. Felizmente, o paciente relatou resolução evidente após quatro semanas de tratamento. Ele atingiu remissão completa em 12 semanas (NRS para prurido de 0 a 1/10, escore no UCT de 16/16, escore no DLQI de 2/30). No entanto, em 24 semanas houve alguma recorrência dos sintomas, mas ainda apresentou melhora significativa em relação ao início do estudo (NRS para prurido de 4/10, escore no UCT de 12/16, escore no DLQI de 6/30). A tabela 1 mostra os escores clínicos em diferentes momentos. O paciente não relatou quaisquer efeitos adversos e não houve alteração em

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501167>

☆ Como citar este artigo: Shu Q, Zhong X, Zhang L, Wang Q. Omalizumab for cholinergic pruritus in a renal transplant and hemodialysis patient. *An Bras Dermatol.* 2025;100:501167.

☆☆ Trabalho realizado no Sichuan Provincial People's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, China.

seus medicamentos imunossupressores e regime de hemodiálise.

O PCO é variante rara da urticária colinérgica (UCO), sem quaisquer lesões.⁵ O principal tratamento continua sendo o anti-H1, mas geralmente é menos eficaz.⁵ O omalizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que inibe a IgE, foi aprovado para o tratamento da urticária crônica espontânea. Nos últimos anos, houve poucos relatos de omalizumabe para o tratamento do PCO,^{6,7} e há escassez de relatos em pacientes com transplante renal e hemodiálise combinados. O omalizumabe tem perfil de segurança relativamente bom; choque anafilático é uma reação adversa grave rara. Como o omalizumabe é removido principalmente pelo sistema reticuloendotelial, é menos provável que afete a função renal.

Este paciente com PCO, com histórico de transplante renal e em hemodiálise, apresentou boa resposta e tolerância ao omalizumabe. O omalizumabe não teve impacto significativo em sua condição renal e nos medicamentos relacionados. Este caso confirma a eficácia do omalizumabe no tratamento de PCO e parece corroborar a ideia de que o tratamento com omalizumabe pode ser realizado em pacientes transplantados renais e em hemodiálise sem interferência aparente na eficácia e segurança do medicamento. Entretanto, um período de seguimento mais longo, bem como estudos mais amplos, são necessários para validar os achados.

Editor

Hiram Larangeira de Almeida Jr.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Qing Shu: Obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito.

Xiang Zhong: Obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito.

Lixia Zhang: Revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Qian Wang: Concepção e planejamento do estudo; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K, et al. Benefits and harms of omalizumab treatment in adolescent and adult patients with chronic idiopathic (spontaneous) urticaria: a meta-analysis of "real-world" evidence. *JAMA Dermatol.* 2019;155:29–38.
2. Gastaminza G, Azofra J, Nunez-Cordoba JM, Baeza ML, Echechi-pía S, Gaig P, et al. Efficacy and safety of omalizumab (xolair) for cholinergic urticaria in patients unresponsive to a double dose of antihistamines: a randomized mixed double-blind and open-label placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:1599–609, e1.
3. Agarwal P, Garg V, Karagaiah P, Szepletowski JC, Grabbe S, Goldust M. Chronic kidney disease-associated pruritus. *Toxins (Basel).* 2021;13:527.
4. Takahagi S, Okamoto M, Ishii K, Tanaka A, Mizuno H, Harada N, et al. Clinical and histological characterization of transient dermal pain triggered by sweating stimuli. *Allergol Int.* 2022;71:362–72.
5. Kim HJ, Lee MG. Cholinergic urticaria: more than a simple inducible urticaria. *Australas J Dermatol.* 2017;58:e193–8.
6. Hasan SB, Ali FM, Ingram JR. Cholinergic pruritus responding to omalizumab. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45:264–6.
7. Bréhon A, Hamelin A, Cariou C, Senet P, Sonigo G, De Risi T, et al. Cholinergic pruritus treated with omalizumab: Seven cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38:e933–5.

Qing Shu ^a, Xiang Zhong ^b, Lixia Zhang ^a
e Qian Wang ^{a,*}

^a Instituto de Dermatologia e Venereologia, Sichuan Provincial People's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, China

^b Departamento de Nefrologia e Instituto de Nefrologia, Sichuan Provincial People's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Sichuan Clinical Research Center for Kidney Diseases, Chengdu, China

* Autor para correspondência.

E-mail: wqian1111@126.com (Q. Wang).

Recebido em 17 de dezembro de 2024; aceito em 28 de janeiro de 2025

CARTAS - TERAPIA

Reação paradoxal semelhante a morfeia após início de dupilumabe para prurigo nodular☆☆



Prezado Editor,

Morfeia localizada, ou esclerodermia localizada, é doença autoimune do tecido conjuntivo caracterizada por inflamação e esclerose da pele e, às vezes, de tecidos mais profundos. A fisiopatologia não é totalmente compreendida; é doença provavelmente multifatorial, envolvendo interações entre fatores genéticos, infecções, medicamentos e alterações da via imunológica que promovem fibrose.¹

Paciente do sexo masculino, de 68 anos, com histórico de hemangioma epiteloide na ulna proximal direita, apresentou pápulas e placas eritematovioláceas, escoriadas e pruriginosas (fig. 1). A histopatologia revelou erosão epidérmica focal acompanhada de hiperplasia epidérmica acentuada, hipergranulose e espongiose, juntamente com infiltrado linfocitário perivascular e intersticial na derme superficial; achados consistentes com prurigo nodular (fig. 2). O tratamento com dupilumabe foi iniciado com dose inicial de 600 mg, seguida de 300 mg administrados a cada duas semanas. Após seis meses de tratamento, surgiram lesões cutâneas dolorosas no cotovelo e tronco direitos. O exame físico revelou placa endurecida, acastanhada e brilhante, estendendo-se da parte média do braço até o terço distal do antebraço no membro superior direito, bem como várias placas ovais em ambos os flancos do tronco (fig. 3). O hemograma do paciente era normal, sem eosinofilia, e os estudos de autoimunidade e sorologia não mostraram anormalidades.

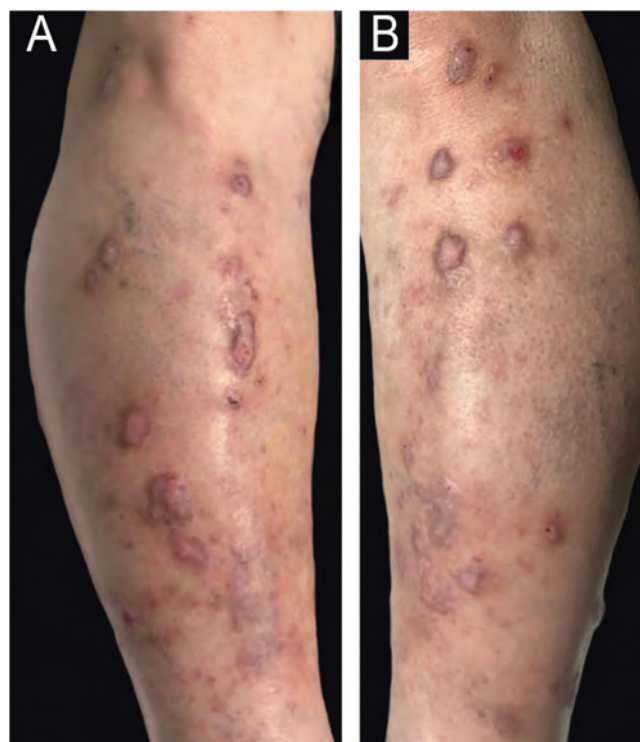


Figura 1 (A, B). Pápulas e placas eritematovioláceas escoriadas na região pré-tibial bilateral.

A histopatologia da lesão no tronco mostrou alterações dérmicas, incluindo edema, ectasia vascular e esclerose progressiva, estendendo-se para o tecido subcutâneo (fig. 4). Além disso, foi observado infiltrado inflamatório predominantemente linfo-histiocitário, juntamente com envolvimento perivascular e intersticial. A imuno-histoquímica para CD34 revelou perda de células dendríticas dérmicas (fig. 4).

O dupilumabe foi descontinuado e o tratamento com metotrexato semanal (15 mg), prednisona oral (regime de redução gradual) e clobetasol tópico (uma vez ao dia) foi iniciado, resultando em melhora progressiva das lesões.

A morfeia é doença multifatorial do tecido conjuntivo. Acredita-se que envolva dois estágios de fisiopatologia: um estágio inflamatório inicial mediado pelos eixos Th1 e Th17, seguido por um estágio fibrótico mediado pelo eixo Th2.¹ A resposta ao Th2 tem sido implicada no desenvolvimento de doenças fibróticas, promovendo a proliferação de fibroblas-

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501193>

☆ Como citar este artigo: González-Fernández J, Ara-Martín M, García-González S, Martínez-Cisneros SP, García-García M, de la Fuente-Meira S. Paradoxical morphea-like reaction after initiation of dupilumab for nodular prurigo. *An Bras Dermatol*. 2025;100:501193.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia e Departamento de Anatomia Patológica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Espanha.

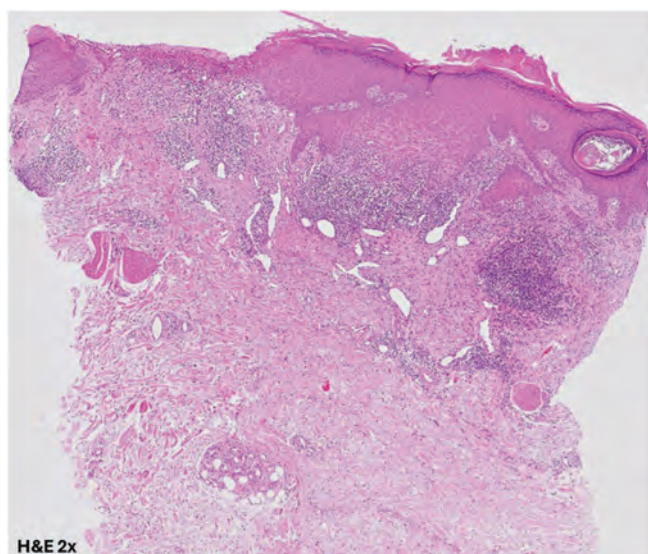


Figura 2 Em visão de pequeno aumento, a biópsia de pele mostra epiderme com acantose e escoriação focal (Hematoxilina & eosina, 2 ×).

tos e a produção de colágeno, sugerindo que o bloqueio do eixo IL-4/IL-13 pode prevenir a fibrose. O dupilumabe, anticorpo monoclonal direcionado à subunidade α do receptor da interleucina-4 (IL-4R α), bloqueia a sinalização de IL-4 e IL-13 e tem sido proposto como tratamento potencial para esclerodermia localizada.² Embora apenas quatro casos de morfeia e esclerose localizada associados ao dupilumabe

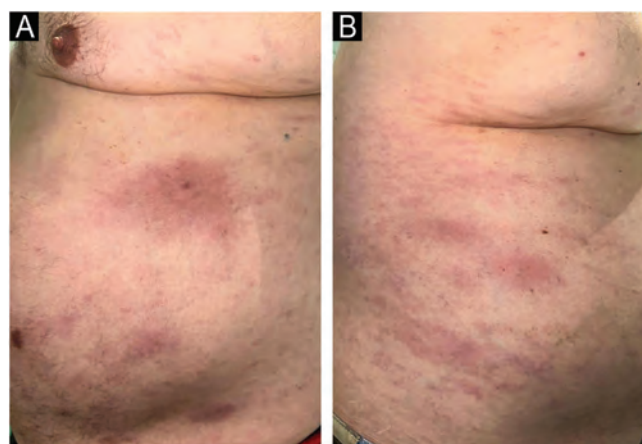


Figura 3 (A, B). Placas de morfeia no paciente. Placas ovais eritematovioláceas nos flancos.

tenham sido relatados na literatura até o momento (tabela 1), numerosos casos de dermatite psoriasiforme mediada pelas vias Th1 e Th17 foram relatados após o início da terapia com dupilumabe.^{1,3-5} No presente caso, isso pode ser atribuído à inibição da IL-4, que pode promover a superprodução da variante IL-4 δ 2. Essa variante da IL-4 aumenta os níveis de IFN- γ e TNF- α , ativando a via Th1 e a inflamação, facilitando, em última análise, a deposição de colágeno na matriz extracelular.³

As células dendríticas dérmicas CD34+ geralmente estão distribuídas por toda a derme reticular, e acredita-se que desempenhem papéis na cicatrização de feridas e na

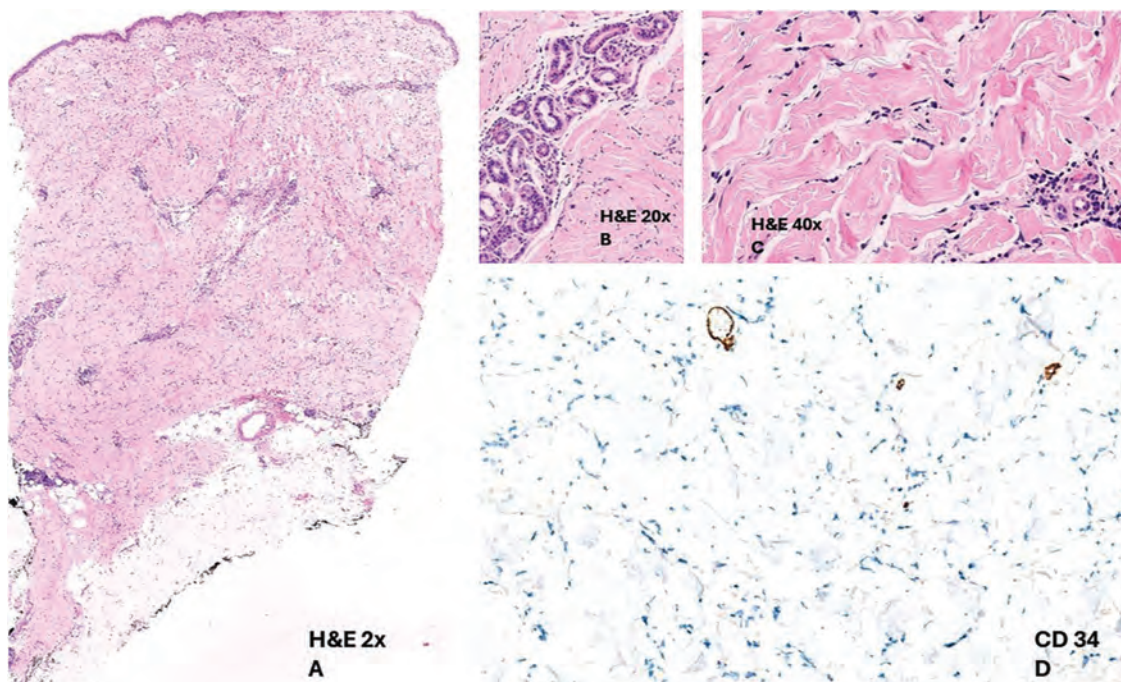


Figura 4 (A) Epiderme preservada e presença de infiltrado inflamatório perivascular na derme (Hematoxilina & eosina, 2 ×). (B-C) Glândulas écrinas sem estroma adiposo, juntamente com colágeno denso. O infiltrado perivascular consiste predominantemente em elementos linfo-histiocitários com plasmócitos ocasionais. Este infiltrado também é observado no interstício nesta ampliação (Hematoxilina & eosina, 20 × e 40 ×). (D) A coloração CD34 mostra perda de células dendríticas dérmicas normalmente presentes na pele saudável (Imuno-histoquímica CD34).

Tabela 1 Características demográficas e clínicas dos casos de morfeia após o início do dupilumabe

Paciente	Idade	Sexo	Condição subjacente	Período de latência	Apresentação clínica	Tratamento
1	10 anos	Feminino	Dermatite atópica	34 semanas após o início	Placa no tornozelo e no pé	Descontinuação do dupilumabe. Início do metotrexato e prednisona oral.
2	14 anos	Masculino	Dermatite atópica	5 meses após o início	Placa linear no couro cabeludo	Descontinuação do dupilumabe. Início de corticosteroides tópicos; após falha, metotrexato e metilprednisolona intravenosa.
3	20 anos	Feminino	Dermatite atópica	8 meses após o início	Múltiplas placas nas extremidades superiores e inferiores	Descontinuação de dupilumabe. Início de micofenolato de mofetil.
4	67 anos	Feminino	Asma e rinite crônica	5 dias após o início	Lesões múltiplas no tronco	Continuou com dupilumabe. Resolução uma semana após a segunda injeção.

manutenção da arquitetura dérmica.⁶ A perda da expressão de CD34 ajudou a diferenciar a morfeia de outras dermatoses com infiltrados linfo-histiocitários na derme e é um fenômeno observado em distúrbios que envolvem degeneração do colágeno, como a morfeia.^{7,8} A expressão de CD34 na derme é inversamente proporcional à extensão da morfeia; portanto, em um caso como o aqui apresentado, em que a expressão de CD34 foi perdida, há maior probabilidade de envolvimento de tecidos profundos. Essa sobreposição entre morfeia profunda e fasciite eosinofílica foi observada.⁶ Dada a ausência de eosinófilos dérmicos e hemograma normal, o diagnóstico de morfeia foi estabelecido. Metotrexato e corticosteroides foram escolhidos para o tratamento em virtude de sua eficácia tanto no prurigo nodular quanto na morfeia.

Apresentamos um caso de morfeia generalizada após o início do dupilumabe para prurigo nodular. O bloqueio de IL-4 e IL-13 representa alvo potencial para o tratamento de distúrbios escleróticos; entretanto, esse bloqueio pode interromper os mecanismos de cicatrização, favorecendo a deposição de colágeno e aumentando o tecido cicatricial por meio da desregulação das vias de sinalização Th1/Th2.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

José González Fernández: elaboração, redação e supervisão do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Mariano Ara Martín: Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica do caso; revisão do manuscrito.

Sergio García González: Elaboração e redação do manuscrito; participação na orientação do caso.

Sara Pilar Martínez Cisneros: Concepção e planejamento do estudo; revisão da literatura.

Mar García García: Revisão da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Sonia de la Fuente Meira: Elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito; decisão final sobre a condução diagnóstica e terapêutica do caso.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Hiram Larangeira de Almeida Jr.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Referências

- Wang S, Berry CT, Treat JR, Jen M. Morphea after initiation of dupilumab in two pediatric atopic dermatitis patients. *Pediatr Dermatol.* 2023;40:540–3.
- Nguyen JK, Austin E, Huang A, Mamalis A, Jagdeo J. The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: mechanistic concepts and therapeutic targets. *Arch Dermatol Res.* 2020;312:81–92.
- Kassamali B, Elman SA, Sheets AR, LaChance AH, Merola JF. A case of paradoxical fibrosis and development of morphea in a patient on dupilumab. *JAAD Case Rep.* 2021;17:7–8.
- Falcinelli F, Giorli A, Biagini C, Romano A, Sorrentino E, Defraia C, et al. A case of transient paradoxical early morphea-like eruption after the first injection of dupilumab in a patient with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Ital J Dermatol Venerol.* 2023;158:495–7.
- Su Z, Zeng YP. Dupilumab-Associated Psoriasis and Psoriasisiform manifestations: A scoping review. *Dermatology.* 2023;239:646–57.
- Lee JS, Park HS, Yoon HS, Chung JH, Cho S. CD34 stromal expression is inversely proportional to smooth muscle actin expression and extent of morphea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:2208–16.

7. Onajin O, Wieland CN, Peters MS, Lohse CM, Lehman JS. Clinicopathologic and immunophenotypic features of eosinophilic fasciitis and morphea profunda: A comparative study of 27 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:121–8.
8. Daruishi M, Zidan A, Greenblatt DT, Stefanato CM. Loss of CD34 expression within an interstitial dermal lymphoid cell infiltrate is a helpful clue to the diagnosis of morphea. *Dermatopathology (Basel).* 2023;10:70–4.

José González Fernández  ^{a,b,c,*},
Mariano Ara Martín  ^{a,b,c}, Sergio García González  ^{a,b,c},
Sara Pilar Martínez Cisneros  ^{a,b,c},
Mar García García  ^{b,c,d}
e Sonia de la Fuente Meira  ^{a,b,c}

^a *Departamento de Dermatología, Lozano Blesa University Clinical Hospital, Zaragoza, Espanha*

^b *Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, Zaragoza, Espanha*

^c *Faculdade de Medicina, University of Zaragoza, Zaragoza, Espanha*

^d *Departamento de Patología, Lozano Blesa University Clinical Hospital, Zaragoza, Espanha*

* Autor para correspondência.

E-mail: jgonzalezfe@salud.aragon.es (J.G. Fernández).

Recebido em 2 de dezembro de 2024; aceito em 23 de janeiro de 2025

CARTAS - TERAPIA

Tratamento bem-sucedido da doença de Sneddon-Wilkinson recalcitrante com secuquinumabe ☆,☆☆



Prezado Editor,

Em 1956, os Drs. Ian Bruce Sneddon e Darrell Wilkinson descreveram pela primeira vez a dermatose pustulosa subcórnea (DPS), posteriormente denominada doença de Sneddon-Wilkinson (DSW) em sua homenagem. Eles descreveram uma erupção bolhosa crônica incomum que não podia ser classificada como dermatite herpetiforme ou pênfigo.¹ Se é uma entidade separada ou uma variante da psoríase pustulosa anular generalizada (GAPS, do inglês *generalized annular pustular psoriasis*) permanece controverso. Clinicamente, é mais comum em mulheres de meia-idade e é caracterizada por surtos de lesões pustulosas, frequentemente com padrão anular e envolvendo predominantemente as flexuras. Essas lesões geralmente progridem para erosões, crostas ou descamação e hiperpigmentação residual. Histopatologicamente, a DSW é caracterizada pela presença de pústulas neutrofílicas subcórneas com testes de imunofluorescência direta e indireta negativos. É mais comumente associada a gamopatias monoclonais, predominantemente IgA. A dapsona é o tratamento de escolha. No entanto, recidivas em um curso crônico são frequentes.² Este artigo apresenta um caso de DSW com resposta satisfatória ao secuquinumabe, um anticorpo monoclonal que inibe seletivamente a interleucina (IL) 17A.

Paciente do sexo masculino, de 62 anos, apresentou lesões cutâneas com dois anos de duração. Ele havia sido tratado com corticosteroides tópicos e sistêmicos, anti-histamínicos sistêmicos e doxiciclina, sem melhora. Ao exame (figs. 1 e 2), havia múltiplas pústulas flácidas generalizadas sobre base eritematosa, evoluindo para lesões



Figura 1 Apresentação clínica das lesões antes do início do secuquinumabe. Pápulas e placas eritematosas com pústulas periféricas sobrepostas na dobra inguinal.

crostosas predominantemente nas pregas axilares e inguinais. Não havia outras lesões mucocutâneas nem sintomas sistêmicos. A histopatologia (fig. 3) mostrou múltiplas pústulas neutrofílicas subcórneas e infiltrado misto perivascular e intersticial na derme superficial. A imunofluorescência direta (IFD) foi negativa. A imunofluorescência indireta (IFI) foi negativa para anticorpos contra a substância intercelular epidérmica e antígenos da membrana basal. O *immunoblotting* confirmou esses resultados e também foi negativo para anticorpos contra desmocolina 1 e 3. O teste genético para excluir deficiência do antagonista do receptor de IL-36 (síndrome DITRA) também foi negativo. A análise de sangue e urina e a eletroforese com imunofixação revelaram gamopatia kappa de IgA de significância incerta. O tratamento foi iniciado consecutivamente com dapsona, metotrexato e acitretina, com falha terapêutica com os três agentes.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501178>

☆ Como citar este artigo: Mansilla-Polo M, Martín-Torregrosa D, Martínez-Cozar V, Botella-Estrada R. Successful treatment of recalcitrant Sneddon-Wilkinson disease with secuquinumab. *An Bras Dermatol.* 2025;100:501178.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Espanha.

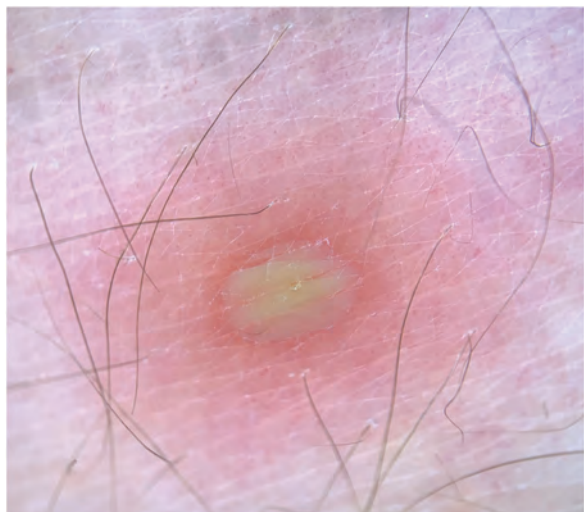


Figura 2 Apresentação dermatoscópica das lesões. Pústula com base levemente eritematosa.

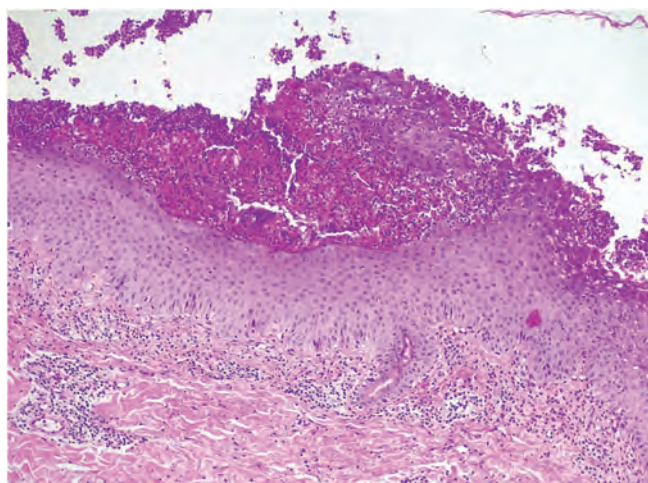


Figura 3 Apresentação histopatológica das lesões (Hematoxilina & eosina, 100 $\times$). Infiltrado inflamatório perivascular e intersticial moderado na derme, predominantemente polimorfonuclear, e na epiderme, espongiose mínima, paraceratose e aglomerados de leucócitos polimorfonucleares formando microabscessos subcórneos. Não havia colônias bacterianas, acantólise, atrofia papilar, atrofia suprapapilar ou paraceratose confluenta.

Por fim, optou-se pelo tratamento com secuquinumabe na dose de 300 mg/semana por quatro semanas, seguido de 300 mg/quatro semanas de manutenção, com resposta completa alcançada após dois meses de tratamento e mantida após 18 meses de tratamento (fig. 4). Nenhum efeito adverso foi relatado, e o paciente permaneceu hematologicamente estável.

A DSW pode ser desafiadora tanto do ponto de vista diagnóstico quanto terapêutico. Para alguns autores, representa variante de GAPS, enquanto para outros é entidade separada com base em sua predileção característica por dobras, não envolvimento de unhas, palmas, plantas e cabelos, e achados histológicos com menos hiperplasia psoriasiforme, menos telangiectasias tortuosas na papila dérmica e menos

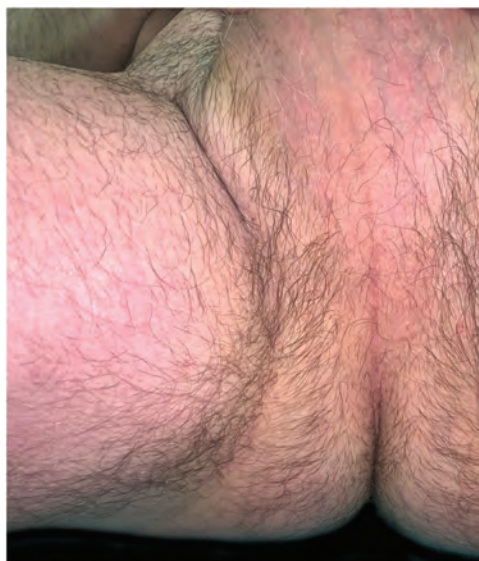


Figura 4 Apresentação clínica das lesões após 18 meses de tratamento com secuquinumabe. Resolução completa das lesões inguinais.

figuras mitóticas. No entanto, deve ser distinguido do pênfigo IgA tipo DPS, que é clínica e histologicamente idêntico, sendo que estudos de IFD mostram imunorreatividade de IgA à desmocolina 1, um componente desmossômico dos queratinócitos, no nível subcórneo. A presença de anticorpos IgA anti-desmocolina 1 também é demonstrada em pênfigo por IgA tipo DPS, usando ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), IFI ou *immunoblotting*. Também deve ser diferenciada da síndrome DITRA, doença autoinflamatória rara causada por mutações no gene *IL36RN*, que também causa lesões psoriásicas pustulosas generalizadas. O tratamento clássico para a DSW, que geralmente produz boa resposta, é a dapsona.² No entanto, às vezes, outros tratamentos devem ser usados em virtude da falha do tratamento ou efeitos colaterais. Nos últimos anos, resultados favoráveis foram relatados após o tratamento com agentes anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, infliximabe), inibidores de IL-23 (guselcumabe), inibidores da fosfodiesterase-4 (apremilaste, roflumilaste) e, mais recentemente, secuquinumabe.³⁻⁵ É postulado que a resposta a esse medicamento neste paciente com DSW seja explicada pelo papel da IL-17A na quimiotaxia de neutrófilos e pela eficácia demonstrada de agentes anti-IL-17 na psoríase pustulosa, entidade intimamente relacionada à DSW.⁵ Os inibidores de IL-17, como o secuquinumabe, podem ser agentes terapêuticos promissores para o tratamento de pacientes com DPS recalcitrante.

Declaração de disponibilidade de dados de pesquisa

Este trabalho não foi publicado ou apresentado em nenhum outro lugar, em parte ou na íntegra, e há transferência de direitos autorais. Todos os dados envolvidos neste estudo estão incluídos neste artigo publicado.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Miguel Mansilla-Polo: Gerenciou o tratamento clínico e os procedimentos e redigiu a versão inicial do artigo.

Daniel Martín-Torregrosa: Gerenciou o tratamento clínico e os procedimentos e redigiu a versão inicial do artigo.

Vicent Martínez-Cozar: Gerenciou o estudo patológico.

Rafael Botella-Estrada: Supervisionou o trabalho.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Hiram Larangeira de Almeida Jr.

Referências

1. Sneddon IB, Wilkinson DS. Subcorneal pustular dermatosis. Br J Dermatol. 1956;68:385–94.
2. Watts PJ, Khachemoune A. Subcorneal pustular dermatosis: a review of 30 years of progress. Am J Clin Dermatol. 2016;17:653–71.

3. Romagnuolo M, Muratori S, Cattaneo A, Marzano AV, Moltrasio C. Successful treatment of refractory Sneddon-Wilkinson disease (subcorneal pustular dermatosis) with infliximab. Dermatol Ther. 2022;35:e15552.
4. Teraki Y, Sugai S. Treatment of recalcitrant subcorneal pustular dermatosis with guselkumab. Int J Dermatol. 2021;60:e153–4.
5. Liu F, Tang Y, Li X, Wang L, Zhang J. Successful treatment of recalcitrant subcorneal pustular dermatosis with Secukinumab: A case report. J Dermatol. 2024;51:e178–9.

Miguel Mansilla-Polo  ^{a,b,*},
Daniel Martín-Torregrosa  ^{a,b}, Vicent Martínez-Cozar  ^c
e Rafael Botella-Estrada  ^{a,b,d}

^a Departamento de Dermatologia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Espanha

^b Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, Espanha

^c Departamento de Patologia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Espanha

^d Departamento de Medicina, Facultad de Medicina e Odontología, Universitat de València, Valencia, Espanha

* Autor para correspondência.

E-mail: miguel_yecla96@hotmail.com (M. Mansilla-Polo).

Recebido em 26 de dezembro de 2024; aceito em 21 de janeiro de 2025



CARTAS - TERAPIA

Tratamento bem-sucedido de eritema anular eosinofílico refratário com tofacitinibe ☆☆☆



Prezado Editor,

O eritema anular eosinofílico (EAE) é dermatose eosinofílica rara, caracterizada por placas eritematosas anulares com graus variados de prurido. As opções de tratamento para EAE são frequentemente limitadas e a doença costuma ser refratária, com curso recorrente. Destacando o potencial do tofacitinibe no tratamento da EAE, relata-se um caso de EAE refratário que foi tratado eficazmente com tofacitinibe.

Paciente do sexo feminino, de 34 anos, foi internada no departamento com placas anulares pruriginosas no tronco e extremidades proximais. A paciente não apresentava histórico de alergia alimentar ou medicamentosa, nem de outras doenças crônicas. O exame físico revelou placas anulares vermelho-escuras dispersas com bordas elevadas no pescoço, tórax anterior, cintura e abdome (fig. 1A-D). Hidroxicloroquina oral e anti-histamínicos foram administrados por duas semanas, sem resposta. Os exames laboratoriais revelaram contagem elevada de eosinófilos ($0,78 \times 10^9/L$), enquanto nenhuma anormalidade foi observada em enzimas hepáticas, função renal, urinálise, níveis séricos totais de IgE, anticorpos antinucleares, anti-DNA e HIV. A histopatologia de pele mostrou infiltração perivascular superficial composta predominantemente por eosinófilos. Não houve evidência de vasculite, figuras em chama, mucina dérmica ou alterações vacuolares. A imunofluorescência direta foi negativa. Dada a apresentação clínica e a ausência de figuras em chama, a síndrome de Wells foi excluída. O diagnóstico de EAE foi feito com base nos achados acima. A monoterapia com tofacitinibe 5 mg, duas vezes/dia, foi iniciada. Após uma semana de tratamento, a paciente apresentou melhora notável. O eritema anular tornou-se mais claro,

com contornos borrados e as margens elevadas desapareceram (fig. 1B-E). Ela foi tratada por mais duas semanas. Em consulta de seguimento quatro meses após o tratamento, foi observado que as lesões haviam desaparecido quase completamente, sem recidiva (fig. 1C-F). As características histopatológicas são mostradas na figura 2. Em ligação telefônica de seguimento após oito meses, a paciente estava completamente curada e não houve recidiva.

O EAE é dermatose eosinofílica autolimitada rara, com curso recidivante e remitente. Pode afetar indivíduos de todas as idades, embora seja mais comumente observada em adultos jovens. Embora a incidência exata ainda não esteja clara, o EAE tem sido associado a reações a medicamentos, respostas alérgicas e condições sistêmicas subjacentes, como lúpus eritematoso sistêmico e gastroenterite eosinofílica. Um relato de caso interessante destaca possível associação entre EAE e colangite biliar primária (CBP), doença sistêmica não relatada anteriormente na literatura.¹ O diagnóstico diferencial de EAE inclui síndrome de Wells, eritema anular reumatoide, eritema anular centrífugo e outras doenças de pele associadas à eosinofilia, sendo considerado por alguns autores um subtipo da síndrome de Wells.² A síndrome de Wells e o EAE são duas dermatoses associadas a eosinófilos que compartilham algumas semelhanças na apresentação clínica e histopatológica, mas apresentam diferenças importantes. A síndrome de Wells apresenta-se como placas eritematosas e edematosas que se assemelham à celulite, e as lesões podem ser acompanhadas de prurido ou dor. A derme é fortemente infiltrada por eosinófilos, com a característica "figura em chama", enquanto as lesões do EAE são placas eritematosas circulares ou em arco com margens elevadas e esmaecimento no centro. As lesões são geralmente assintomáticas ou levemente pruriginosas, com infiltração eosinofílica da derme, mas sem a "figura em chama".

Em virtude da raridade do EAE, não existe tratamento padrão para a doença. Atualmente, as terapias de primeira linha são glicocorticoides, anti-histamínicos, cloroquina e hidroxicloroquina. As opções alternativas de tratamento incluem ciclosporina, mepolizumabe, dapsona, UVB de banda estreita, doxiciclina e benralizumabe (tabela 1).³ Entretanto, o tratamento do EAE permanece um desafio em virtude da alta taxa de recidiva e da eficácia terapêutica insatisfatória.

O EAE não foi claramente elucidado, mas reações de hipersensibilidade a antígenos não identificados foram propostas, enquanto eosinófilos aberrantes residentes em

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501194>

☆ Como citar este artigo: Niu YL, He HY, Fang S. Successful treatment of refractory eosinophilic annular erythema with tofacitinibe. An Bras Dermatol. 2025;100:501194.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China.

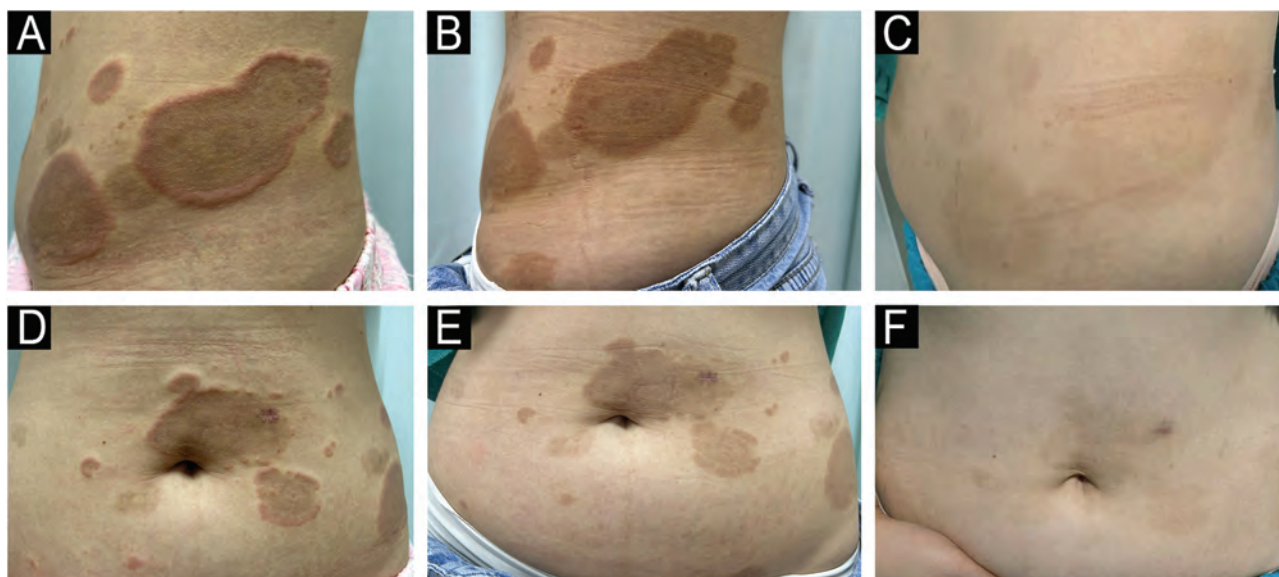


Figura 1 Imagem clínica do paciente tratado com tofacitinibe. (A-D) A paciente apresentava placas anulares vermelho-escuras dispersas com bordas elevadas no tronco antes do tratamento. (B-E) Remissão das manifestações clínicas após tratamento de uma semana com tofacitinibe. (C-F) As lesões desapareceram completamente sem qualquer recorrência em um seguimento de quatro meses.

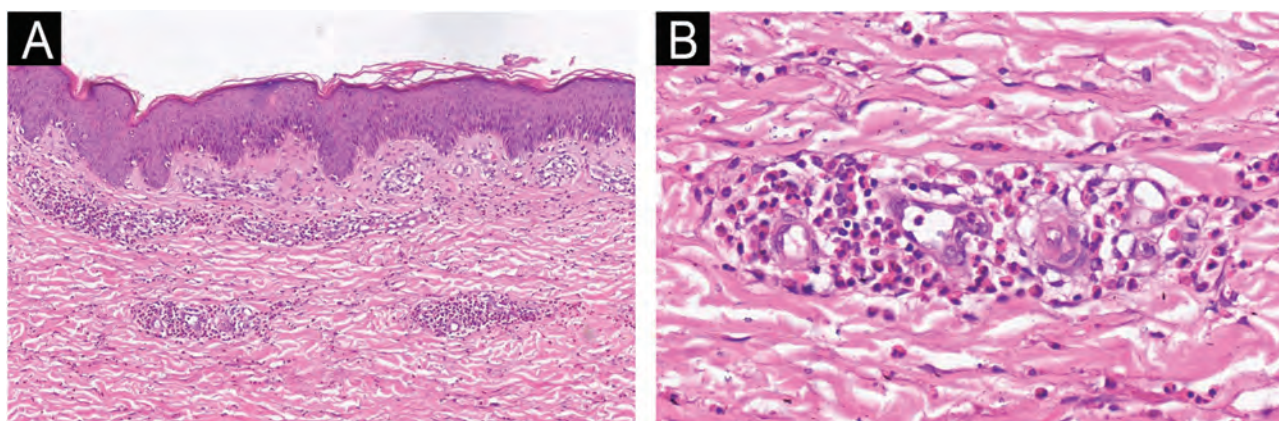


Figura 2 (A) A histopatologia mostrou infiltração perivascular superficial (Hematoxilina & eosina, 100 x). (B) Campo de maior aumento mostrou infiltração perivascular composta predominantemente por eosinófilos (Hematoxilina & eosina, 400 x).

tecidos podem participar da doença. O tofacitinibe inibe seletivamente JAK1 e JAK3 para modular a atividade das células imunes e reduzir a inflamação. Ele inibe a ativação de células T e células B por meio da via JAK-STAT. Pode suprimir a produção de diversas citocinas relacionadas à inflamação, como IL-4, IL-5 e IL-13, que desempenham papéis críticos na proliferação, ativação e recrutamento de eosinófilos.⁴⁻⁶ Estudos recentes sugeriram que a inibição da sinalização JAK-STAT, especialmente da sinalização JAK1, pode suprimir tanto a diferenciação Th2 quanto a ativação de eosinófilos.⁷ Como a via JAK-

-STAT é o mediador de processos celulares importantes, como resposta imune e inflamação, o tofacitinibe pode ser usado como terapia direcionada, bloqueando essas vias patogênicas.⁶

Que seja de conhecimento dos autores, foi relatado pela primeira vez um caso de EAE refratário tratado com sucesso com tofacitinibe. As observações confirmaram que os inibidores de JAK podem ser opção terapêutica promissora e lançar luz sobre o tratamento do EAE. Entretanto, estudos adicionais são necessários para fornecer mais evidências e confirmar os achados.

Tabela 1 Opções alternativas de tratamento para EAE e seus resultados

Tratamento	Mecanismos de Tratamento	Resultados relatados	Administração	Possíveis efeitos colaterais
Ciclosporina	Inibidor da calcineurina, suprime a ativação das células T	Eficaz na redução da inflamação e na melhora dos sintomas em alguns casos	Oral	Hipertensão, nefrotoxicidade
Upadacitinibe	Inibidor JAK1, reduz a ativação das células imunes	Redução da atividade da doença e inflamação; dados limitados em EAE	Oral	Dor de cabeça, infecções respiratórias superiores
Mepolizumabe	Inibidor da IL-5, reduz a contagem de eosinófilos	Diminuição da infiltração de eosinófilos e inflamação; evidências limitadas para EAE	Subcutânea, mensal	Dor de cabeça, nasofaringite
Dapsona	Propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas	Melhora nos sintomas cutâneos no EAE; dados limitados sobre melhora sistêmica	Oral	Hemólise, meta-hemoglobinemia
UVB de banda estreita	Radiação UV, reduz a inflamação da pele	Eficaz para lesões cutâneas no EAE; evidência mínima de benefício sistêmico	Tópica	Irritação da pele, eritema
Doxiciclina	Antibiótico com efeitos anti-inflamatórios	Possíveis benefícios para inflamação crônica; evidências limitadas em EAE	Oral	Desconforto gastrointestinal, fotossensibilidade
Benralizumabe	Antagonista do receptor de IL-5, reduz a contagem de eosinófilos	Redução significativa de eosinófilos; benefício potencial na inflamação relacionada ao EAE	Subcutânea, cada quatro semanas	Dor de cabeça, infecções do trato respiratório superior

Disponibilidade de dados de pesquisa

Os dados que apoiam as conclusões deste estudo estão disponíveis junto ao autor correspondente mediante solicitação razoável.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Ying-Luo Niu: Obteve os dados clínicos, incluindo imagens e prontuários médicos, redigiu o manuscrito; participou da discussão diagnóstica e contribuiu para a interpretação do caso.

Hai-Yang He: Auxiliou na obtenção dos dados; participou da discussão diagnóstica e contribuiu para a interpretação do caso.

Sheng Fang: Supervisionou o projeto e forneceu revisões críticas; participou da discussão diagnóstica e contribuiu para a interpretação do caso.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Hiram Larangeira de Almeida Jr.

Referências

- López Sanz P, de Sande Rivera N, Guerrero Ramírez C, Manso Córdoba S, Rodríguez de Vera Guardiola C, et al. A case of eosinophilic annular erythema as a presenting sign for primary biliary cholangitis. *An Bras Dermatol*. 2024;99:951–3.
- Rongioletti F, Fausti V, Kempf W, Rebora A, Parodi A. Eosinophilic annular erythema: an expression of the clinical and pathological polymorphism of Wells syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:e135–7.
- Chastagner M, Shourik J, Jachiet M, Battistella M, Lefevre G, Gibier JB, et al. Treatment of eosinophilic annular erythema: retrospective multicenter study and literature review. *Ann Dermatol Venereol*. 2022;149:123–7.
- Okazaki T, Takahashi T, Asano Y. Eosinophilic annular erythema successfully treated with dupilumab: a case report. *J Dermatol*. 2024;51:e249–50.
- Aguilar-Pimentel A, Graessel A, Alessandrini F, Fuchs H, Gailus-Durner V, Hrabě de Angelis M, et al. Improved efficacy of allergen-specific immunotherapy by JAK inhibition in a murine model of allergic asthma. *PLoS One*. 2017;12:e0178563.
- 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.
- Keohane C, Kordasti S, Seidl T, Perez Abellan P, Thomas NS, Harrison CN, et al. JAK inhibition induces silencing of T Helper cytokine secretion and a profound reduction in T regulatory cells. *Br J Haematol*. 2015;171:60–73.

Ying-Luo Niu , Hai-Yang He  e Sheng Fang 

Departamento de Dermatologia, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China

* Autor para correspondência.

E-mail: fangshengderm@163.com (S. Fang).

Recebido em 12 de dezembro de 2024; aceito em 14 de fevereiro de 2025

Cabelos E Unhas

9º SIMPÓSIO DA SBD &
10º SIMPÓSIO DA SBD-RESP

Guarde esta data!

16 E 17 E MAIO DE 2025

CENTRO DE CONVENÇÕES FREI CANECA - SP

REALIZAÇÃO





79° CSBD
2026

FORTALEZA 10 A 12 DE SETEMBRO

Nosso próximo encontro!



APROXIME A CÂMERA
DO CELULAR E
INSCREVA-SE!

REALIZAÇÃO:



GESTÃO 2025/2026