

Anais Brasileiros de Dermatologia

VOLUME 101 ■ NÚMERO 1 ■ 2026

FI = 3,6



Padrão em arco-íris na dermatoscopia de nevo azul maligno

Gonçalves A.L.M., et al.

- ☐ Lipedema: aspectos fisiopatológicos e estratégias terapêuticas - Atualização para dermatologistas
- ☐ Resposta ao tratamento na urticária crônica: análise de preditores clínico-laboratoriais
- ☐ O papel da fototerapia na dermatologia pediátrica
- ☐ Atualização sobre novos tratamentos para acne: revisão narrativa com foco na modulação do microbioma e abordagens não farmacológicas
- ☐ Controle rápido e bem-sucedido de lúpus eritematoso discoide grave refratário utilizando anifrolumabe



www.anaisdedermatologia.org.br

Cabelos E Unhas

**10º SIMPÓSIO DA SBD &
11º SIMPÓSIO DA SBD-RESP**

15 E 16 DE MAIO DE 2026

Centro de Convenções Frei Caneca - SP



**ACESSE O SITE
E INSCREVA-SE!**

REALIZAÇÃO



Anais Brasileiros de Dermatologia

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia

ABD

www.anaisdedermatologia.org.br

PERIODICIDADE BIMESTRAL

EDITOR CIENTÍFICO

Hiram Larangeira de Almeida Jr.
Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

EDITORES CIENTÍFICOS ASSOCIADOS

Jane Tomimori
Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Neusa Yuriko Sakai Valente
Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Renata Ferreira Magalhães
Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 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
Ana Maria Roselino	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
Luciana P. Fernandes Abbade	SP
Luis Fernando F. Kopke	SC
Marcelo Grossi Araújo	MG
Marcus A. Maia de Olivas Ferreira	SP
Mirian Nacagami Sotto	SP
Nilton Di Chiacchio	SP
Paulo Ricardo Criado	SP
Paulo Roberto Lima Machado	BA
Pedro Bezerra da Trindade Neto	RN
Renan Rangel Bonamigo	RS
Sílvio Alencar Marques	SP
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 101. Número 1. Janeiro/Fevereiro 2026

Sumário

Editorial

- Anais Brasileiros de Dermatologia. Iniciando um novo quinquênio, 2026-2030 501287
Hiram Laranjeira de Almeida Jr

Educação Médica Continuada

- Lipedema: aspectos fisiopatológicos e estratégias terapêuticas - Atualização para dermatologistas 501270
Taciana Dal'Forno Dini, Martina Souilljee Birck, Rafaela Malmann Saalfeld, Clayton Luiz Dornelles Macedo, Edileia Bagatin

Artigo Original

- A versão em português brasileiro da ferramenta de triagem epidemiológica da psoríase (PEST-BP) é confiável e precisa: estudo transversal do Sul do Brasil 501257
Vanessa Thomé, Marcia Regina Rosa Scalcon, Denise Teresinha Antonelli da Veiga, Luciane Prado de Vargas, Patrícia Chagas, Camila Sales Fagundes, Gabriel Caruso Novaes Tudella, Mateus Diniz Marques, André Avelino Costa Beber, Raissa Massaia Londero Chemello, Diego Chemello
- Comparação entre antimoníato de meglumina e miltefosina no tratamento da leishmaniose cutânea do Novo Mundo: revisão sistemática e metanálise 501253
Ana Carolina Putini Vieira, Fernanda Cronemberger Lins, Arianne Costa Baquião
- Valor diagnóstico da imunofluorescência direta no penfigoide das membranas mucosas oral: estudo retrospectivo 501254
Hongjie Jiang, Pan Wei, Zhixiu Xu, Yan Chen, Binbin Li
- Estudo da frequência dos antígenos HLA de classe I e classe II em pacientes brasileiros miscigenados portadores de psoríase 501258
Ana Luisa Sampaio, Bruna Romana-Souza, Haizza Monteiro, Jeane de Souza Nogueira, Danielle Angst Secco, Gilson Costa dos Santos Júnior, Andrea Monte-Alto-Costa, Flavia Cassia, Sueli Carneiro, Luna Azulay-Abulafia, Luis Cristóvão Porto
- Resposta ao tratamento na urticária crônica: análise de preditores clínico - laboratoriais 501261
Joice Trigo da Fonseca, Joanemile Pacheco de Figueiredo, Leila Vieira Borges Trancoso Neves, José Carlisson Santos de Oliveira, Janinne Souza de Oliveira, Vitória Rani Figueiredo, Régis de Albuquerque Campos

Revisão

- O papel da fototerapia na dermatologia pediátrica 501252
Eine Benavides, Dan Hartmann, Catalina Retamal, Fernando Valenzuela
- Tirzepatida em dermatologia: eventos adversos cutâneos, novas aplicações terapêuticas e implicações cosméticas - Revisão abrangente 501255
Heba Saed El-Amawy
- Atualização sobre novos tratamentos para acne: revisão narrativa com foco na modulação do microbioma e abordagens não farmacológicas 501249
Valentina Burckhardt-Bravo, Rodrigo Funes-Ferrada, Fernando Valenzuela

Cartas - Investigação

- Avaliação da função sexual e sua associação com a qualidade de vida e a gravidade da doença em pacientes com dermatite atópica 501259
Aline Bressan, Natalia Troncoso, Carla Jorge Machado, Rita Fernanda Cortez de Almeida, Sueli Carneiro
- Associação de mutações de oncogenes com características clínicas e histopatológicas nos pacientes com melanoma metastático 501260
Julia Amaral Quintiliano, Adauto Ferreira Nunes, Luiza Pinheiro-Hubinger-Stauffer
- Análise comparativa da prevalência de achados histopatológicos entre síndrome DRESS (reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos) e exantema maculopapular induzido por drogas: estudo transversal 501278
Ludimila O. Resende, João Avancini, Marcella Soares Pincelli, Rodrigo G. Giannotti, Ana Thereza S. Casolato, Cláudia G. Santi, Marcelo A. Giannotti
- Comparação da expressão genética e sérica do peptídeo antimicrobiano LL-37 em pacientes com pêfigo vulgar e pêfigo foliáceo 501262
Fatma Dhaffouli, Nesrine Elloumi, Khadija Sellami, Emna Bahloul, Safa Tahri, Hamida Turki, Hend Hachicha, Olfa Abida
- Eritema anular eosinofílico: relato de quatro casos em adultos e atualização da literatura 501269
Emilia N. Cohen Sabban, Horacio A. Cabo, Rosario Peralta, Gabriel Salerni, Fernando Stengel, Yolanda Gilaberte, Esteban Maronna
- Morbimortalidade dos esteroides sistêmicos: analisando seu uso no penfigoide bolhoso 501266
Lula María Nieto-Benito, Ricardo Suárez-Fernández
- Experiência clínica com deucravacitinibe em pacientes com psoríase: a perspectiva chilena 501264
Fernando Valenzuela Ahumada, Jorge Contreras Aguilera, Felipe Alcayaga de la Ribera, Raúl Cabrera Moraga, Cristóbal Lecaros Cornejo
- Fatores de risco e desfechos cirúrgicos no carcinoma basocelular periocular tratado com cirurgia micrográfica de Mohs 501281
Glaysson Tassara Tavares, Alberto Julius Alves Wainstein, João Renato Vianna Gontijo, Ana Paula Drumond Lage

Cartas - Caso clínico

- Psoríase induzida por acitretina na doença de Darier tratadas com adalimumabe 501267
Daniel Javier Sánchez-Báez, Júlia Mercader-Salvans, María Luisa Santos e Silva Caldeira-arques, María del Mar Pestana-Eliche
- Inibição dupla de BlyS/APRIL por telitacicept para pêfigo vulgar refratário combinado com carcinoma hepatocelular 501263
Weiyu Che, Jian Xu, Yamin Zhang
- Lesão destrutiva de linha média induzida por cocaína com extenso acometimento cutâneo 501277
Laís Guerra Guedes, Márcio Martins Lobo Jardim, Felipe Marinho Rocha de Macedo, Isabella Cavalcanti Gomes de Sá, Renata Guerra Galvão Santos, Daniela Mayumi Takano
- Metástase cutânea de câncer urotelial primário do ureter: caso excepcional com apresentação atípica 501265
Martín Céspedes-Núñez, Jonathan Stevens, Andrea Solari, Cecilia Jeraldo
- Padrão em arco-íris na dermatoscopia de nevo azul maligno 501273
Ana Luiza Mapurunga Gonçalves, Elisa Scandiuizzi Maciel, Isadora Ferreira da Fonseca, Milvia Maria Simões e Silva Enokihara, Sérgio Henrique Hirata
- Lipomatose encefalocraniocutânea: uma facomatose rara e esporádica 501276
Ana Clara Maia Palhano, Julia Maria de Oliveira Neumayer, Milene Tiburcio Narenti Ferradoza, Luciana Paula Samorano, Maria Cecilia Rivitti-Machado, Zilda Najjar Prado de Oliveira
- Fibromas discoides múltiplos familiares: características clínicas e breve revisão da literatura 501268
Ece Gokyayla, Kamer Gunduz, Peyker Temiz
- Carcinoma hemorrágico: apresentação clínica incomum de metástase cutânea de adenocarcinoma pulmonar 501286
Nelson Lobos-Guede, Dan Hartmann, Felipe Carvajal Villarroel, Paloma Matus Concha, Catalina Silva-Hirschberg, Magdalena Delgado Barros

Nova mutação esporádica c.2687G>T (p.Gly896Val) no gene <i>CYLD</i> em múltiplos tricoepiteliomas.....	501282
<i>Ahmet Uğur Atılan, Niyazi Cetin</i>	
Necrobiose lipóidica ulcerada: apresentação clínica e histopatológica de dois casos	501279
<i>Vitória Mariah Giriboni, Lucas Silva Cortes, Simone Antunes Terra, Luciana Patricia Fernandes Abbade</i>	

Cartas - Dermatopatologia

Melanoma discoesivo extenso: desafios adicionais além do Índice de Breslow	501251
<i>Danielle Carvalho Quintella, Camila Sampaio Tomé Veloso-de-Araújo, Victor Faber, Ângela de Paiva Ansorge, Tullia Cuzzi</i>	
Quando os comedões enganam: indicação dermatoscópica e histológica para a doença de Dowling-Degos folicular	501256
<i>Sonika Garg, Anuja Yadav, Gajanand M. Antakanavar, Meeta Singh, Zoya Hasan</i>	

Cartas - Tropical/Infectoparasitária

Paracoccidioidomicose com lesões cutâneas sarcoídeas: relato de quatro casos e revisão da literatura	501250
<i>Jaqueline Santos Ribeiro, Rafael Fantelli Stelini, Renata Ferreira Magalhães, Paulo Eduardo Neves Ferreira Velho, Andrea Fernandes Eloy da Costa França</i>	

Cartas - Terapia

Lúpus miliar disseminado da face: tratamento bem-sucedido com o uso de dapsona oral e metronidazol tópico.....	501275
<i>Tania Rita Moreno de Oliveira Fernandes, Itamar Santos, Luciana Lócio Rosado, Pâmela Layra Laguna Dias, Luana da Silva Souza</i>	
Experiência de longo prazo no tratamento dos nevus CHILD utilizando colesterol e estatinas tópicas	501280
<i>Milene Tiburcio Narenti Ferradoza, Ana Clara Maia Palhano, Julia Maria de Oliveira Neumayer, Luciana Paula Samorano, Maria Cecilia Rivitti-Machado, Zilda Najjar Prado de Oliveira</i>	
Controle rápido e bem-sucedido de lúpus eritematoso discoide grave refratário utilizando anifrolumabe	501284
<i>José Ramos, Hugo Leme, Antônio Magarreiro-Silva</i>	
Tratamento de extensa leucoplasia oral com <i>laser</i> de diodo - relato de caso com boa resolução.....	501274
<i>Elen de Souza Tolentino, Fábio Vieira de Miranda, Tiago Carvalho dos Santos, Lucas Hideki Suzaki Ikeshoji, Letícia Sant'Anna Arioso, Paulo Sérgio da Silva Santos, Camila Lopes Cardoso</i>	
Pitíriase rubra pilar tipo IV tratada com ixequizumabe.....	501283
<i>Ana Ferreirinha, Alexandre João, Margarida Brito Caldeira</i>	

Correspondência

Comentário sobre “Relação das respostas do FricTest® com o escore de atividade da urticária, o teste de controle da urticária e escalas de qualidade de vida nos pacientes com dermatografismo sintomático”	501285
<i>Prajnasini Satapathy, Rachana Mehta, Ranjana Sah</i>	
Comentário sobre “A relação das respostas do FricTest com um escore de atividade da urticária, teste de controle da urticária e escalas de qualidade de vida nos pacientes com dermatografismo sintomático” - Resposta	501288
<i>Mustafa Tosun, Ömer Faruk Kırac, Rukiye Yasak Güner, Melih Akyol</i>	
Carta ao Editor referente a: “Diretrizes pré e pós - analíticas para o diagnóstico microscópico de melanoma: recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia”	501271
<i>José Antonio Jabur da Cunha, Roberto Gomes Tarlé, Glaysson Tassara Tavares</i>	
Carta ao Editor referente a: “Diretrizes pré e pós - analíticas para o diagnóstico microscópico de melanoma: recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia” - Resposta.....	501272
<i>José Cândido Caldeira Xavier-Júnior, Karina Munhoz de Paula Alves Coelho, Mariana Petaccia de Macedo, Rute Facchini Lellis, Nathanael de Freitas Pinheiro Junior, Robledo Fonseca Rocha</i>	



EDITORIAL

Anais Brasileiros de Dermatologia. Iniciando um novo quinquênio, 2026-2030^{☆,☆☆}



Em 2026 inicia-se um novo quinquênio editorial nos Anais Brasileiros de Dermatologia.

O grupo que inicia é composto por mim como Editor Científico, com três Editoras-Associadas: Jane Tomimori, da Universidade Federal de São Paulo, Neusa Yuriko Sakai Valente, da Universidade de São Paulo, e Renata Ferreira Magalhães, da Universidade Estadual de Campinas.

Nossa missão será dar continuidade ao trabalho do grupo antecessor,^{1,2} prezando pela qualidade dos artigos escolhi-

dos e contribuindo com solidez na divulgação dos progressos científicos.

No fragmento de texto ilustrado a seguir (fig. 1), do prefácio da quarta edição do *Précis de Dermatologie* de 1928, Darier expressa sua preocupação, há quase um século, de preencher as lacunas do conhecimento,³ o que fazemos até hoje, em cada pesquisa e em cada publicação.

Cada informação que colocamos à disposição da comunidade dermatológica mundial ajuda a preencher lacunas e a completar o complexo entendimento das enfermidades da pele que vêm tendo tantos avanços diagnósticos e terapêuticos.

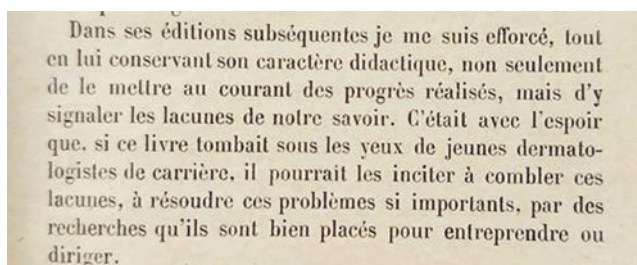


Figura 1 Fragmento do prefácio da quarta edição do *Précis de Dermatologie*, de 1928.

Nas edições subsequentes eu me esforcei, mantendo suas características didáticas, não somente de tornar cientes os progressos realizados, mas também de sinalizar as lacunas de nosso conhecimento. Isso feito com a esperança, que se esse livro caia ante os olhos de jovens dermatologistas, possa lhes incitar a preencher essas lacunas, a resolver esses problemas de fato importantes, por pesquisas que eles empreendam.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição do autor

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

Declaração de disponibilidade de dados

Não se aplica.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Sílvia Alencar Marques

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501287>

[☆] Como citar este artigo: Almeida Jr HL. Anais Brasileiros de Dermatologia. Beginning a new five-year term, 2026-2030. An Bras Dermatol. 2026;101:501287.

^{☆☆} Trabalho realizado na Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.

Referências

1. Marques SA, Roselino AM, Almeida HL Jr, Abbade LPF. Anais Brasileiros de Dermatologia: on the eve of its centennial year. *An Bras Dermatol.* 2024;99:489–90.
2. Marques SA, Roselino AM, Almeida HL Jr, Abbade LPF. Anais Brasileiros de Dermatologia: management experiences and perspectives of a Latin American scientific journal - 2021-2025 period. *An Bras Dermatol.* 2025;100:501240.
3. Darier J. *Precís de Dermatologie* 4. ed. Paris: Hachette livre; 1928.

Hiram Larangeira de Almeida Jr 

Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

E-mail: hiramalmeidajr@hotmail.com

Recebido em 26 de novembro de 2025; aceito em 3 de dezembro de 2025

CALENDÁRIO DE EVENTOS DA SBD

2026

PRIMEIRO SEMESTRE

MARÇO | ABRIL



08 E 09 DE ABRIL
RIO DE JANEIRO - RJ



15 E 16 DE MAIO
SÃO PAULO - SP



04 A 06 DE JUNHO
RIO DE JANEIRO - RJ

SEGUNDO SEMESTRE

JULHO



03 E 04 DE JULHO
SÃO PAULO - SP

SETEMBRO



ACESSE O SITE DO EVENTO



FAÇA SUA INSCRIÇÃO!
VAGAS LIMITADAS!

OUTUBRO | NOVEMBRO | DEZEMBRO



15 A 17 DE OUTUBRO
PORTO ALEGRE - RS



05 A 07 DE NOVEMBRO
CAMPOS DO JORDÃO - SP



PROTEGER A PELE É PROTEGER A SAÚDE

12 DE DEZEMBRO
BRASIL



www.sbd.org.br



EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA

Lipedema: aspectos fisiopatológicos e estratégias terapêuticas – Atualização para dermatologistas^{☆,☆☆}



Taciana Dal’Forno Dini ^{a,*}, Martina Souilljee Birck ^b,
Rafaela Malmann Saalfeld ^c, Clayton Luiz Dornelles Macedo ^d e Edileia Bagatin ^e

^a Clínica Privada, Porto Alegre, RS, Brasil

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

^c Graduação em Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

^d Departamento de Medicina do Esporte, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

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

Recebido em 21 de agosto de 2025; aceito em 28 de outubro de 2025

PALAVRAS-CHAVE

Dermatologia;
Equipe de assistência
ao paciente/equipe
de assistência
multidisciplinar;
Estética;
Lipedema

Resumo O lipedema é doença crônica e progressiva caracterizada pelo acúmulo desproporcional de gordura, afetando principalmente os membros inferiores de mulheres, e comumente acompanhada por sensações de peso, sensibilidade e desconforto. Embora sua patogênese permaneça em grande parte desconhecida, fatores genéticos, hormonais e microvasculares têm sido implicados. A condição frequentemente coexiste com sofrimento psicológico, o que prejudica significativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados. O diagnóstico é principalmente clínico, visto que nenhum biomarcador específico ou método de imagem demonstrou confiabilidade suficiente para a identificação. As propostas de tratamento são controversas, embora o tratamento atual se concentre no controle dos sintomas e da doença por meio de métodos conservadores, como terapias compressivas e dispositivos não invasivos, dietas especiais e reabilitação física ou tratamentos cirúrgicos. O apoio psicológico é vital para lidar com os desafios emocionais da doença. Apesar dos recentes avanços na compreensão e no tratamento do lipedema, ainda há necessidade crítica de mais pesquisas para estabelecer critérios diagnósticos padronizados e estratégias terapêuticas direcionadas para essa condição debilitante.

© 2026 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

Lipedema é doença crônica e progressiva do tecido adiposo, caracterizada pelo acúmulo simétrico e desproporcional de gordura subcutânea, afetando tipicamente uma ou mais regiões específicas do corpo, incluindo braços, abdome inferior, quadris, glúteos, coxas e pernas. A condição foi descrita pela primeira vez em 1940 como síndrome clínica que afetava mulheres, marcada pelo depósito subcutâneo de

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501270>

☆ Como citar este artigo: Dini TD, Birck MS, Saalfeld RM, Macedo CLD, Bagatin E. Lipedema: pathophysiological insights and therapeutic strategies – an update for dermatologists. An Bras Dermatol. 2026;101:501270.

☆☆ Trabalho realizado em Clínica privada, Porto Alegre, RS, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: tacianad@terra.com.br (T.D. Dini).

gordura nas glúteas e membros inferiores, e edema que não respondia a intervenções típicas para perda de peso¹. Apesar de sua identificação precoce, o lipedema permaneceu amplamente subdiagnosticado por décadas e frequentemente diagnosticado erroneamente como obesidade, linfedema, insuficiência venosa ou mesmo celulite. Essa falta de conhecimento contribuiu para diagnósticos tardios e tratamentos inadequados para muitos pacientes². Somente recentemente, pelo desenvolvimento de diretrizes clínicas abrangentes, como as *German S2k Guidelines*, o lipedema tem sido cada vez mais reconhecido como condição médica distinta³. Nas diretrizes S2k, o lipedema é definido como “distribuição simétrica, dolorosa e desproporcional de tecido adiposo nas extremidades, que ocorre quase exclusivamente em mulheres”³. As áreas mais afetadas incluem a parte inferior do abdome, quadris, glúteos, coxas e pernas⁴. Indivíduos com lipedema frequentemente relatam aumento da sensibilidade ao toque, dor, facilidade para hematomas e sensação de peso ou fadiga nos membros afetados⁵. Seu início está frequentemente associado a períodos de flutuação hormonal, como puberdade, gravidez ou menopausa⁶⁻⁸.

A prevalência relatada de lipedema varia significativamente entre os países europeus, variando de 0,06% a 39%. No Brasil, estima-se que aproximadamente 8,8 milhões de mulheres (cerca de 12,3% da população feminina) apresentem sintomas altamente sugestivos de lipedema, frequentemente associados a comorbidades como hipertensão, anemia, ansiedade e depressão⁹. Notavelmente, a insatisfação corporal e o sofrimento psicológico contribuíram para o aumento da conscientização e da demanda pelo diagnóstico dessa condição^{3,10}.

No entanto, o lipedema continua sendo subdiagnosticado ou diagnosticado erroneamente, frequentemente confundido com condições como linfedema, lipo-hipertrofia, celulite (também conhecida como lipodistrofia ginoide) ou obesidade^{10,11}. Atualmente, não existe biomarcador confiável ou ferramenta de diagnóstico amplamente acessível para o lipedema; o diagnóstico é estabelecido principalmente com base na história clínica e no exame físico. O tratamento concentra-se no alívio da dor e no controle dos sintomas, visando melhorar a qualidade de vida¹².

Este estudo visa apoiar o desenvolvimento de um protocolo de tratamento baseado em evidências, ao mesmo tempo que enfatiza a necessidade urgente de mais pesquisas para aprimorar a compreensão e o manejo dessa condição complexa.

Etiologia e patogênese

A etiologia do lipedema permanece multifatorial e complexa, refletindo a interação de fatores genéticos, hormonais e microvasculares que ainda não foram totalmente elucidados. Foi relatado que até 60% dos pacientes com lipedema têm um parente de primeiro grau afetado com a mesma condição⁸. Com base nas análises de agrupamentos familiares, nos quais os membros da família mais afetados são avós e mães, pode-se sugerir padrão de herança autossômica dominante com penetrância incompleta (limitação sexual). Mutações em genes como *AKR1C1* (ligado à adipogênese e aos níveis de progesterona) e *PIT1* (envolvido no crescimento e nos hormônios sexuais) foram encontradas em

famílias afetadas^{13,14}. Acredita-se que a mutação *AKR1C1* reduza a atividade da aldo-ceto redutase, aumentando os níveis de alopregnanolona (potente analgésico), ao mesmo tempo que diminui os níveis de prostaglandina F2-alfa e aumenta os níveis de progesterona, o que estimula a adipogênese¹⁵.

O acúmulo desproporcional de tecido adiposo na parte inferior do corpo, particularmente coincidindo com períodos de flutuação hormonal, sugere que a desregulação da sinalização do estrogênio desempenha papel fundamental na fisiopatologia do lipedema. Isso parece estar associado a desequilíbrio na expressão do receptor de estrogênio no tecido adiposo subcutâneo das regiões afetadas. O estrogênio exerce seus efeitos principalmente por meio de dois tipos de receptores intracelulares: o receptor de estrogênio alfa ($ER\alpha$) e o receptor de estrogênio beta ($ER\beta$). Esses receptores regulam conjuntos distintos de genes, frequentemente com efeitos metabólicos opostos. O $ER\alpha$ geralmente está associado à promoção da adipogênese e à redução da lipólise, enquanto o $ER\beta$ tende a ter efeitos antiadipogênicos e protetores contra o acúmulo excessivo de gordura. Em indivíduos com lipedema, estudos sugerem aumento na proporção $ER\alpha/ER\beta$ no tecido adiposo subcutâneo da parte inferior do corpo. Essa alteração leva à redução da influência inibitória do $ER\beta$ e ao aumento da ativação das vias dependentes do $ER\alpha$. Como resultado, há regulação positiva de genes envolvidos na captação de lipídios e glicose, inibição da lipólise e disfunção mitocondrial, que contribuem coletivamente para o acúmulo de gordura e alterações metabólicas nas áreas afetadas^{15,16}.

Além disso, estudos de expressão gênica mostram aumento da aromatase CYP19A1 – a enzima que converte andrógenos em estrogênio – na gordura subcutânea do lipedema em comparação com controles saudáveis e até mesmo com o tecido adiposo abdominal do mesmo paciente. Adicionalmente, descobriu-se que o estrogênio induz o ZNF423, fator de transcrição também regulado positivamente no lipedema. Ele está envolvido na diferenciação de pré-adipócitos via ativação do PPAR γ , sugerindo mecanismo potencial pelo qual o estrogênio contribui para a hiperproliferação de adipócitos e acúmulo de gordura no lipedema⁷. Além disso, os adipócitos no lipedema podem apresentar produção local aumentada de enzimas esteroidogênicas, aumentando ainda mais a atividade local do estrogênio por meio da ativação do $ER\alpha$ e perpetuando a expansão do tecido adiposo¹⁵.

Estudos multiômicos recentes identificaram anormalidades metabólicas, lipídicas e de expressão gênica no lipedema. As principais descobertas incluem o metabolismo lipídico interrompido e o aumento de esfingolipídios, que podem impulsionar a proliferação celular. Além disso, o Bub1 foi identificado como regulador-chave do crescimento anormal de células-tronco derivadas do tecido adiposo (ADSCs, do inglês *adipose-derived stem cell*), e sua inibição reduziu a proliferação, destacando-o como alvo terapêutico potencial e motivo para otimismo¹⁷.

Informações recentes sobre a fisiopatologia do lipedema revelam disfunções imunológicas e vasculares no tecido adiposo afetado. A histologia mostra aumento da infiltração de células imunes CD45+, CD68+ e CD163+, com predominância de macrófagos M2, indicando inflamação crônica de baixo grau e remodelação tecidual. Concomitantemente,

microangiopatia precoce e aumento da permeabilidade endotelial foram identificados, mesmo nos estágios iniciais da doença, marcados por junções estreitas interrompidas e comportamento endotelial alterado. Essas alterações vasculares podem levar ao acúmulo de fluido intersticial e à hipóxia tecidual, impulsionando ainda mais a fibrose e a sinalização inflamatória¹⁸. A disfunção microvascular – incluindo o aumento da fragilidade e permeabilidade capilar – contribui para o extravasamento de líquido para o espaço intersticial, resultando em edema localizado e estado inflamatório sustentado. Acredita-se que a inflamação impulsiona a microangiopatia no lipedema e seja perpetuada pelo aumento de macrófagos M2, fator plaquetário 4 e linfócitos. Acredita-se que essas alterações microvasculares desempenhem papel crucial tanto no início quanto na progressão do lipedema¹⁵.

Além disso, a dor no lipedema parece ser multifatorial. Acredita-se que ela surja da combinação de disfunção microvascular, inflamação crônica e aumento da pressão intersticial que pode comprimir os nervos periféricos. Os pacientes frequentemente relatam dor espontânea, alodinia e sensibilidade, que não são totalmente explicadas apenas pela carga mecânica ou pela obesidade. Processos neuroinflamatórios e alterações na sinalização nervosa simpática também foram implicados nas vias de sensibilização à dor. Coletivamente, esses achados sugerem que a desregulação imunológica, a fragilidade vascular e a sensibilização nociceptiva interagem para impulsionar muitos dos sintomas característicos do lipedema¹⁹. A figura 1 resume a cascata patogênica do lipedema.

Manifestações clínicas

Distribuição desproporcional de gordura

Pesquisas recentes demonstram consistentemente que o lipedema é caracterizado por padrão distinto e reconhecível de deposição de gordura. Os pacientes tipicamente apresentam aumento bilateral e simétrico das pernas, com demarcação clara nos tornozelos – comumente referido como o “sinal do garrote” –, enquanto os pés e as mãos permanecem inalterados. Esse acúmulo de tecido adiposo é notavelmente resistente às estratégias convencionais de perda ponderal e está frequentemente associado à hiper-mobilidade articular^{7,12}.

Os sintomas geralmente pioram ao longo do dia, particularmente com a exposição ao calor ou permanência prolongada em pé, e são comumente acompanhados por sensações de peso, sensibilidade e desconforto nas áreas afetadas^{10,20}. Notavelmente, as Diretrizes S2k enfatizam que “aumento desproporcional de tecido adiposo nas extremidades sem sintomas correspondentes não deve ser diagnosticado como lipedema”. Além disso, embora o estadiamento morfológico tenha sido historicamente usado, atualmente não há evidências suficientes para determinar a gravidade da doença com base apenas na aparência, e nenhum sistema de estadiamento baseado em sintomas validado está disponível³.

Apesar disso, o lipedema é comumente descrito com base em dois sistemas de classificação: tipos de distribuição e estágios morfológicos. De acordo com os padrões de

Tabela 1 Classificação dos tipos de lipedema com base na distribuição anatômica da gordura

Tipo	Descrição
Tipo I	Acúmulo de gordura principalmente nos glúteos, quadris e região pélvica
Tipo II	Distribuição de gordura dos quadris aos joelhos, frequentemente incluindo a parte interna das coxas e possivelmente a parte inferior do abdome
Tipo III	A gordura se estende dos quadris aos tornozelos, envolvendo toda a parte dos membros inferiores
Tipo IV	Envolvimento dos braços, além da parte inferior do corpo
Tipo V	A gordura predomina apenas na região da panturrilha (apresentação rara)

Adaptada de Amato et al., 2021.

distribuição (tabela 1), o lipedema é categorizado em cinco tipos (fig. 2): o tipo I envolve acúmulo de gordura principalmente ao redor dos glúteos, quadris e área pélvica (fig. 3); o tipo II estende-se dos quadris aos joelhos, frequentemente incluindo a parte interna das coxas (fig. 4); o tipo III afeta todo o membro inferior, dos quadris aos tornozelos (fig. 5); o tipo IV inclui o envolvimento adicional dos braços (fig. 6); e o tipo V, embora menos comum, é caracterizado pela distribuição de gordura predominantemente nas panturrilhas. Notavelmente, algumas publicações também descrevem o envolvimento da parte inferior do abdome, especialmente nos tipos I e II, embora isso não seja consistentemente refletido em todos os sistemas de classificação^{8,15,21,22}.

Em relação à aparência morfológica, o lipedema progride por meio de quatro estágios clínicos (tabela 2): o estágio I é caracterizado por pele lisa com tecido subcutâneo espessado, porém macio, contendo pequenos nódulos; o estágio II apresenta superfície cutânea irregular decorrente da presença de nódulos maiores e aumento das alterações fibróticas, frequentemente descritas como “fenômeno do colchão”; o estágio III apresenta fibrose significativa, endurecimento do tecido subcutâneo e desenvolvimento de lóbulos de gordura proeminentes e desfigurantes, particularmente na parte interna das coxas e ao redor dos joelhos, com possíveis massas pendentes; e o estágio IV corresponde ao desenvolvimento de lipolinfedema secundário, em que a disfunção linfática se torna evidente^{8,15,21}.

Dor e sensibilidade

A dor é uma das características mais incapacitantes do lipedema. Os pacientes frequentemente apresentam dor espontânea e sensibilidade aumentada nas áreas afetadas, mesmo com pressão mínima¹⁹. Acredita-se que essa percepção aumentada da dor – frequentemente descrita como sensação constante e latejante – esteja ligada a processos inflamatórios locais e possíveis alterações micro-neuropáticas no tecido subcutâneo, levando à desregulação das fibras nervosas sensoriais loco-regionais¹².

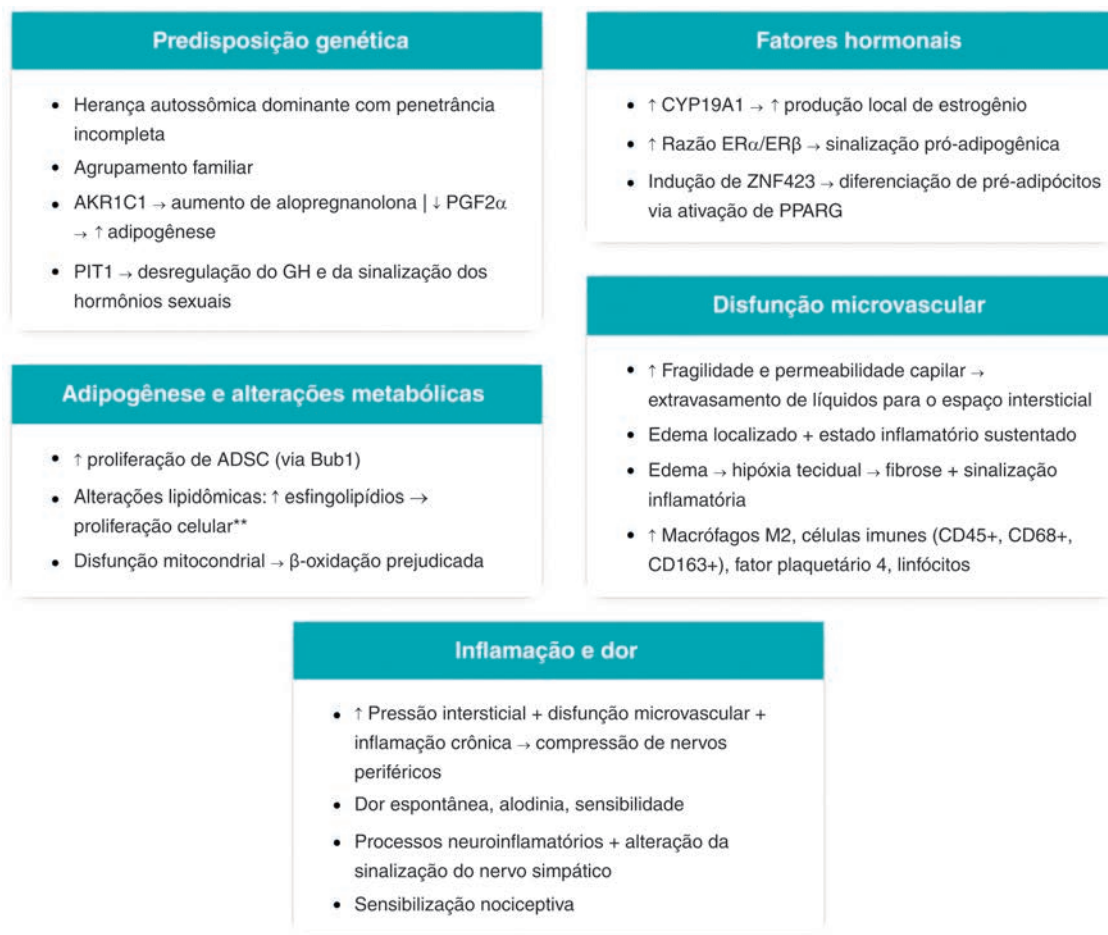


Figura 1 Cascata patogênica do lipedema.

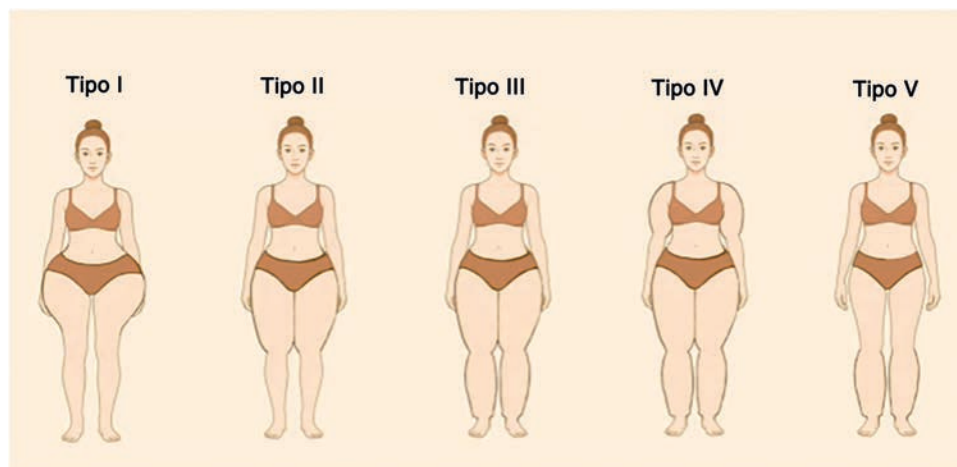


Figura 2 Diagrama gráfico representando os cinco subtipos de lipedema de acordo com o padrão de distribuição.

Edema e anormalidades microvasculares

O edema sem cacifo é outra manifestação comum, particularmente à medida que a doença progride, podendo decorrer principalmente da doença venosa crônica subjacente. Além disso, a fragilidade capilar e livedo reticular estão presen-

tes no tecido conjuntivo frouxo, levando à facilidade de formação de hematomas nos pacientes afetados^{15,23}.

Entretanto, é importante observar que as *European Consensus Guidelines* não incluem o edema nos critérios diagnósticos para lipedema. Foi proposto que nem o exame clínico nem os exames de imagem diagnósticos mostravam



Figura 3 Lipedema tipo I. Observe a assimetria entre os membros, com maior acúmulo de gordura no membro inferior esquerdo.

acúmulo significativo de líquido nos tecidos de pacientes com lipedema e, portanto, o termo “lipedema” foi considerado “ultrapassado”, sugerindo-se que poderia ser renomeado como “síndrome da lipalgia”²⁴.

Alterações metabólicas e cardiovasculares

Embora o lipedema seja frequentemente associado a alto índice de massa corporal (IMC), evidências crescentes sugerem que seu perfil metabólico pode diferir daquele tipicamente observado na obesidade generalizada. Em particular, mulheres com lipedema parecem apresentar prevalência relativamente baixa de comorbidades metabólicas, como diabetes e dislipidemia, mesmo na presença de valores de IMC compatíveis com obesidade. Por exemplo, estudos relataram taxas de diabetes variando de 2% a 6% entre indivíduos com lipedema, enquanto a prevalência em mulheres com obesidade na população geral é de aproximadamente 10%. Essa observação pode ser parcialmente atribuída à predominância da distribuição de gordura ginoide – localizada nos quadris, glúteos e pernas –, que tem sido associada à redução da resistência à insulina quando comparada ao acúmulo de gordura central ou androide^{15,25}.



Figura 4 Lipedema tipo II. Observe a presença de hematoma espontâneo no membro inferior direito.

Tabela 2 Estágios clínicos do lipedema baseados em alterações morfológicas do tecido subcutâneo ao longo do tempo

Estágio	Descrição
Estágio I	Superfície cutânea lisa com tecido subcutâneo espessado, porém macio, contendo pequenos nódulos; o tecido apresenta consistência esponjosa
Estágio II	Superfície cutânea irregular em virtude de nódulos maiores e da presença de tecido fibrótico; frequentemente associada ao “fenômeno do colchão” (aparência de covinhas)
Estágio III	Fibrose e endurecimento significantes do tecido subcutâneo; presença de grandes lóbulos de gordura desfigurantes, particularmente nas coxas e joelhos, com massas pendentes
Estágio IV	Desenvolvimento do lipolinfedema secundário, caracterizado pela combinação de deposição de gordura e disfunção linfática, levando a inchaço e edema

Adaptada de Duhon et al., 2022.

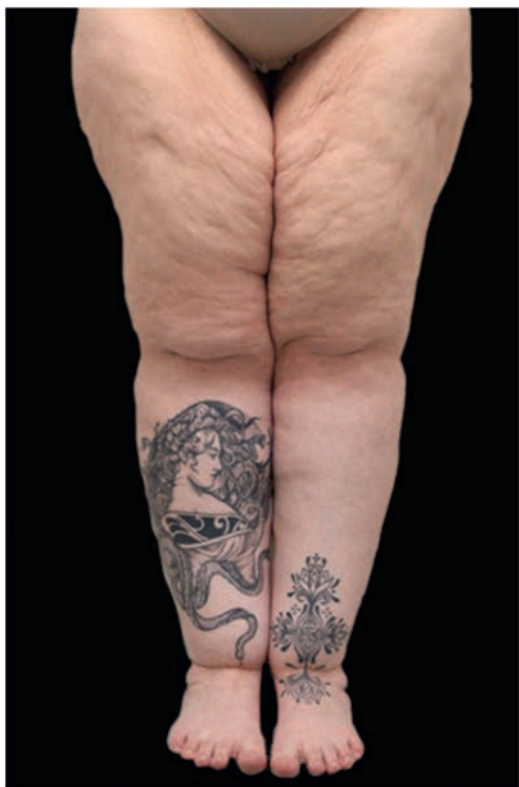


Figura 5 Lipedema tipo III. A paciente fez tatuagens sobre as áreas afetadas na tentativa de disfarçar a condição.

Da mesma maneira, as medidas da pressão arterial em mulheres com lipedema em estágio inicial tendem a permanecer dentro dos limites normais, com hipertensão observada principalmente em estágios mais avançados. Os perfis lipídicos também parecem estar relativamente preservados, com níveis de colesterol total ≥ 240 mg/dL relatados em apenas uma minoria dos casos (11,7%), contrastando com taxas mais altas observadas entre mulheres com obesidade sem lipedema (33,5%). Em conjunto, os autores sugerem que o tecido adiposo no lipedema pode conferir um grau de proteção cardiometabólica²⁵. Entretanto, mais estudos são necessários para avaliar esses achados.

Apesar das potenciais vantagens cardiometabólicas, a condição impõe cargas clínicas e funcionais significantes. A gordura do lipedema é resistente aos métodos convencionais de perda ponderal, muitas vezes levando a maior acúmulo de gordura, limitações de mobilidade, sobrecarga articular e fadiga. Além disso, descobertas recentes sugerem que indivíduos com lipedema podem apresentar parâmetros vasculares alterados, como aumento da rigidez aórtica, potencialmente associados a alterações do tecido conjuntivo secundárias à hipermobilidade. Embora alguns marcadores de risco cardiovascular possam parecer favoráveis nos estágios iniciais, esses achados ressaltam a necessidade de mais pesquisas sobre os desfechos cardiovasculares a longo prazo e o impacto sistêmico completo do lipedema^{13,15,25}.

Impactos psicológicos e na qualidade de vida

Os sintomas físicos do lipedema, incluindo dor crônica, limitações funcionais e alterações visíveis no contorno cor-



Figura 6 Lipedema tipo IV.

poral, têm impacto profundo nos indivíduos que sofrem dessa condição²⁶. Pacientes com lipedema frequentemente apresentam redução na qualidade de vida, juntamente com taxas elevadas de ansiedade, depressão e distúrbios de imagem corporal. O impacto psicossocial é ainda mais agravado pelo diagnóstico incorreto ou subdiagnóstico frequente da condição, o que pode atrasar o tratamento adequado²⁷. Diversos estudos demonstraram que a qualidade de vida em pacientes com lipedema é significativamente reduzida em comparação com controles da mesma faixa etária^{15,17,28}. Algumas das ferramentas utilizadas incluíram avaliações da gravidade dos sintomas, qualidade de vida, satisfação com a vida, flexibilidade psicológica e conexão social. Análises de regressão hierárquica múltipla mostraram que maior qualidade de vida estava associada a maior flexibilidade psicológica e conexão social. Assim, a psicoterapia analítica funcional (terapia de aceitação e compromisso), que visa a flexibilidade psicológica e a conexão social como mecanismos-chave de mudança, pode ser útil no tratamento de mulheres com lipedema²⁸. Além disso, em medida padronizada de qualidade de vida relacionada à saúde, ansiedade ou depressão foram encontradas em 42% dos indivíduos com lipedema, e histórico de transtornos alimentares – particularmente anorexia e compulsão alimentar – também é comum, identificado em 74% dos 100 participantes em outro estudo¹⁵. O impacto do sofrimento psicológico nessa condição pode ser amplamente subestimado, e o diagnóstico e tratamento precoces podem ajudar a reduzir o impacto do lipedema na saúde mental²⁴.

Achados de imagem

As modalidades de imagem tornaram-se auxiliares essenciais na avaliação de suspeita de lipedema, particularmente

quando o quadro clínico se sobrepõe a outras condições. Entre elas, a ultrassonografia de alta frequência destaca-se como ferramenta amplamente acessível e informativa, capaz de detectar alterações características no tecido subcutâneo, incluindo aumento da espessura da hipoderme, padrão reticular de septos fibrosos hiperecogênicos e nódulos ecogênicos que provavelmente representam alterações microfibróticas. Essas características são tipicamente bilaterais e simétricas, com preservação da espessura e ecogenicidade da derme. Notavelmente, a ausência de edema dérmico ou coleções líquidas ajuda a distinguir o lipedema do linfedema. Estudos recentes propuseram valores de corte ultrassonográficos clinicamente aplicáveis e reprodutíveis para auxiliar no diagnóstico de lipedema. Os autores identificaram a região pré-tibial como o local anatômico mais preciso para a medida, seguida pela coxa e pela perna lateral. Com base nos resultados de Amato et al.²², os limiares ultrassonográficos sugeridos para o diagnóstico de lipedema foram de 11,7mm para a região pré-tibial, 11,9mm para a coxa e 8,4mm para a perna lateral, com sensibilidades correspondentes de 0,77 a 0,79 e especificidades de até 0,96. Esses valores foram derivados da análise da curva ROC em estudo unicêntrico com 89 mulheres e ainda não foram validados externamente ou padronizados entre centros. Essas medidas visam aprimorar a precisão diagnóstica e auxiliar na diferenciação do lipedema de outras condições na prática clínica²².

Além disso, a absorciometria de raios X de dupla energia (DEXA), também conhecida como densitometria óssea, tradicionalmente empregada para avaliar a densidade óssea e a composição corporal, surgiu recentemente como ferramenta auxiliar potencial no processo diagnóstico do lipedema. Em um estudo caso-controle unicêntrico, Buso et al. analisaram a composição corporal de 222 mulheres (74 com lipedema e 148 controles) utilizando DEXA e propuseram um índice diagnóstico com base na razão entre a massa gorda das pernas e a massa gorda total. Um valor de corte ideal de 0,384 foi identificado como potencial indicador de lipedema, enquanto valores abaixo de 0,383 foram considerados úteis para excluir essa condição com razoável confiança. Em pacientes com apresentação clínica sugestiva, mas não totalmente compatível com os critérios diagnósticos estabelecidos, a DEXA pode ajudar a distinguir o lipedema da obesidade, quantificando objetivamente a distribuição regional de gordura. Quando incorporada a algoritmo diagnóstico mais amplo, pode aumentar a precisão diagnóstica, particularmente em casos limítrofes ou ambíguos²⁹.

Diagnóstico diferencial

O lipedema é frequentemente diagnosticado erroneamente em virtude da sobreposição de sua apresentação clínica com várias outras doenças, incluindo linfedema, obesidade, celulite, lipo-hipertrofia, insuficiência venosa crônica e doenças raras do tecido adiposo, como a doença de Dercum e a doença de Madelung. O diagnóstico diferencial completo é, portanto, essencial para garantir o tratamento adequado (tabela 3). Uma das principais distinções reside na distribuição e natureza do tecido adiposo. O lipedema afeta tipicamente mulheres e se manifesta como aumento



Figura 7 Sinal do garrote

bilateral e simétrico das extremidades – particularmente das pernas – poupando os pés, resultando em demarcação característica acima dos tornozelos. O chamado “sinal do garrote” é característica clínica marcante do lipedema (fig. 7). Em contraste, o linfedema geralmente começa nas extremidades distais, afeta os pés e é comumente unilateral ou assimetricamente bilateral. A presença do sinal de Stemmer (incapacidade de pinçar a pele no dorso dos dedos dos pés) fortemente sugere linfedema, mas está ausente no lipedema puro. Além disso, alterações cutâneas como fibrose, papilomatose e infecções recorrentes (p. ex., erisipela) reforçam ainda mais o diagnóstico de linfedema^{8,19}.

Distinguir lipedema de obesidade é igualmente importante. Ao contrário da obesidade, que afeta ambos os sexos e normalmente se apresenta com acúmulo de gordura central, a gordura do lipedema é mais resistente à perda ponderal, dieta e cirurgia bariátrica. Além disso, o lipedema está frequentemente associado a dor, sensibilidade e facilidade para hematomas, sintomas que geralmente estão ausentes na obesidade. A lipo-hipertrofia, condição semelhante ao lipedema em sua distribuição de gordura, difere pela ausência de dor, edema ou tendência a hematomas associados⁸. A insuficiência venosa crônica pode se apresentar com edema dos membros, varizes e hiperpigmentação, mas essas características normalmente melhoram com repouso e elevação, ao contrário do lipedema³⁰.

Técnicas avançadas de imagem – como ultrassonografia Doppler, linfocintilografia, ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC) – podem auxiliar no processo diagnóstico, revelando padrões distintos de envolvimento tecidual e função venosa ou linfática. Em última análise, o diagnóstico preciso requer avaliação clínica abrangente em conjunto com exames de imagem e exclusão de outras possíveis condições^{8,19}.

Lipedema vs. celulite

Embora frequentemente subestimada na investigação diferencial, a celulite, também conhecida como lipodistrofia ginoide, pode contribuir para a confusão diagnóstica, particularmente em casos iniciais ou leves de lipedema. Historicamente, o lipedema foi frequentemente classificado erroneamente como variante grave ou atípica da celulite, particularmente na literatura estética e dermatológica

Tabela 3 Diagnóstico diferencial do lipedema. Modificada de Kruppa et al., 2020 e Kumar et al., 2022

Característica	Lipedema	Linfedema	Obesidade	Lipo-hipertrofia	Celulite	Insuficiência venosa crônica
Sexo	Feminino	Ambos os sexos	Ambos os sexos	Predominantemente feminino	Quase exclusivamente feminino	Ambos os sexos
História familiar	Frequentemente positiva	Pode ser positiva (primário), negativa no secundário	Comum	Possível	Comum	Possível
Simetria	Simétrico	Frequentemente assimétrico	Simétrico	Simétrico	Simétrico	Frequentemente assimétrico
Envolvimento dos pés	Poupado	Afetado	Possível	Poupado	Poupado	Afetado
Edema	Variável (sem cacifo)	Cacifo, persistente	Cacifo, melhora com repouso	Ausente	Se presente, não está relacionado	Presença de cacifo, piora ao ficar em pé e melhora com a elevação das pernas
Sensibilidade/dor	Presente	Ausente ou leve	Ausente	Ausente	Geralmente indolor	Pode haver sensação de peso, dor ou câibras
Hematomas	Frequentes	Raros	Raros	Raros	Incomuns	Possível, mas decorrente de fragilidade venosa ou trauma
Distribuição de gordura	Membros inferiores, coxas, braços	Começa distalmente (pés), podendo ser focal	Central/generalizada	Coxas e glúteos	Localizado nos glúteos e coxas	Sem deposição desproporcional de gordura
Resposta à perda ponderal	Nenhuma alteração significativa	Não aplicável	Responde à dieta, exercícios e cirurgia	Sem alterações	Melhora parcial	A perda ponderal pode diminuir o edema, mas não elimina o refluxo venoso
Alterações na pele	Pele normalmente lisa	Espessada, descolorida ou verrucosa	Normal	Normal	Covinhas, padrão "casca de laranja" e padrão "colchão"	Hiperpigmentação, lipodermatoesclerose, úlceras venosas em estágios avançados

antes do início dos anos 2000. Uma revisão de 2002 que discutia a classificação da celulite com base na consistência da pele referia-se a um "tipo edematoso", caracterizado por sensações de peso e dor nas pernas – características que se sobrepõem às do lipedema e provavelmente contribuíram para a ambiguidade diagnóstica³¹. Em alguns contextos, o lipedema foi até chamado de "forma extrema de celulite"³².

Essa classificação errônea foi provavelmente influenciada por características epidemiológicas e clínicas compartilhadas, incluindo predominância do sexo feminino, envolvimento da parte inferior do corpo e alterações no tecido adiposo subcutâneo. No entanto, agora está bem estabelecido que o lipedema e a celulite representam entidades clínicas distintas. A celulite é definida pela presença de ondulações na pele, produzindo a aparência característica de "casca de laranja" ou "colchão". A celulite afeta principalmente as coxas, glúteos, quadris e, ocasionalmente, a região abdominal. Ao contrário do lipedema, a celulite geralmente é indolor^{33–35}. Enquanto o lipedema é condição progressiva e dolorosa que envolve o acúmulo de gordura subcutânea, a celulite é considerada alteração morfológica da derme e do tecido subcutâneo, geralmente indolor e de natureza predominantemente estética. Com o objetivo de aprimorar a avaliação clínica, Hexsel et al. desenvolveram e validaram a Escala de Gravidade da Celulite (CSS, do inglês *Cellulite Severity Scale*), ferramenta padronizada que quantifica a gravidade com base em cinco parâmetros morfológicos: número e profundidade das depressões na pele, aparência da superfície (como o

padrão característico de "casca de laranja" ou "colchão"), grau de flacidez e a classificação tradicional de Nurnberger-Muller. Cada critério recebe um escore de 0 a 3, resultando em escore total entre 1 e 15, que estratifica a celulite como leve, moderada ou grave. Assim, nessa classificação de gravidade da celulite mais adotada em ambientes de pesquisa, a presença de sintomas não é considerada um critério. Isso reforça ainda mais a noção de que celulite e lipedema são entidades clinicamente distintas³⁶.

Histologicamente, áreas propensas à celulite, como a região glútea, apresentam tecido subcutâneo organizado em camadas separadas por septos fibrosos, que são essenciais para sua patogênese. Esses septos ricos em colágeno conectam a derme à fáscia mais profunda e variam em tamanho e orientação. Nas mulheres, eles correm perpendicularmente à pele, formando partições verticais que criam estrutura em favo de mel de lóbulos de gordura. Quando a tração interna dos septos é superada pela pressão externa dos lóbulos de gordura aumentados, a superfície da pele torna-se irregular, levando à formação de ondulações. Em indivíduos com baixo IMC, esse desequilíbrio causa depressões sutis, mas à medida que o IMC aumenta, os lóbulos de gordura se expandem e a tensão septal é ainda mais interrompida, piorando as ondulações. Em alguns casos, a gordura pode até herniar através de septos enfraquecidos, embora isso seja visto como efeito secundário e não como causa primária da celulite³³.

O dimorfismo sexual na estrutura dos septos fibrosos ajuda a explicar por que a celulite afeta principalmente as mulheres. Nos homens, os septos formam padrão entre-

cruzado em ângulos oblíquos, oferecendo maior suporte e reduzindo a protrusão de gordura. Eles também são tipicamente mais fortes, mais numerosos e associados a lóbulos de gordura menores e uniformemente distribuídos – fatores que minimizam as irregularidades da pele mesmo com maior adiposidade. Em contraste, as mulheres têm menos septos orientados verticalmente e lóbulos de gordura maiores e alongados, tornando sua interface dérmico-subcutânea mais suscetível à celulite³³.

Tratamento e manejo clínico

O lipedema é atualmente considerado doença crônica com características progressivas, em vez de entidade patológica clássica. As abordagens terapêuticas visam principalmente à redução dos sintomas e à prevenção da progressão da doença. Até o momento, nenhum tratamento etiológico específico foi descrito^{8,13}. Portanto, os principais pilares do manejo do lipedema são tratamentos conservadores e intervenções cirúrgicas ou outras intervenções não conservadoras.

Abordagens de tratamento conservador

Atividade física e reabilitação: a atividade física regular reduz as adipocinas pró-inflamatórias e os macrófagos e melhora o fluxo sanguíneo, combatendo assim a hipóxia nos tecidos adiposos²⁴. As rotinas de exercícios devem ser adaptadas às necessidades individuais e, idealmente, supervisionadas por profissionais de saúde qualificados¹². Exercícios benéficos – que devem começar lentamente e progredir conforme tolerado – incluem natação, hidroterapia, aparelhos elípticos, ioga, bicicleta ergométrica, vibração de corpo inteiro e caminhada¹⁵. Os objetivos da atividade física são o controle do peso, a melhora da força e mobilidade muscular e o aumento da autoestima²⁰.

Dietas especiais: como o lipedema é considerado doença poligênica associada à inflamação crônica de baixo grau, alguns autores recomendam dietas anti-inflamatórias, como a dieta mediterrânea ou cetogênica, para reduzir os sintomas³⁷. O manejo dietético deve priorizar a redução da hiperinsulinemia e da resistência à insulina. A orientação profissional de um nutricionista ou médico nutrólogo é essencial para garantir a adesão e prevenir recaídas²⁰.

Terapia de compressão: a terapia descongestiva combinada (TDC) integra drenagem linfática manual, compressão, exercícios e cuidados com a pele. A TDC compreende duas fases: a fase 1 inclui educação, cuidados com a pele, drenagem linfática manual e bandagem de compressão não elástica multicamadas; a fase 2 envolve a continuação da fase 1, além de automassagem e vestimentas de compressão. A TDC visa principalmente reduzir a dor, mas não impede o acúmulo de gordura ou a progressão da doença. Meias de compressão de malha plana são preferidas por sua maior rigidez à flexão, propiciando melhor suporte das dobras profundas do tecido sem constrição, além de serem mais confortáveis^{3,24}. A terapia de compressão deve ser adaptada ao estágio da doença e à tolerância individual. Nas fases iniciais ou mais edematosas, as bandagens de compressão multicamadas não elásticas são frequentemente indicadas para alcançar redução eficaz do volume e

estabilização do tecido antes da transição para vestimentas de manutenção. Essas bandagens de curta elasticidade fornecem alta pressão de trabalho e baixa pressão de repouso, promovendo o retorno linfático e reduzindo o edema ortostático. Uma vez que o volume do membro tenha se estabilizado, as meias de compressão de malha plana são recomendadas para o tratamento em longo prazo, pois sua estrutura firme e inelástica proporciona contenção consistente do tecido subcutâneo, minimizando a constrição e o enrolamento. A classe de compressão deve ser selecionada de acordo com o grau de edema e fibrose: a classe II (23–32 mmHg) é geralmente apropriada para o lipedema de estágio I–II, enquanto a classe III (34–46 mmHg) pode ser necessária para a doença de estágio III com endurecimento do tecido ou linfedema concomitante. O ajuste e a técnica de colocação adequados são essenciais para garantir a eficácia e o conforto, e a reavaliação periódica é recomendada para adaptar a força de compressão à medida que as características clínicas evoluem²⁰.

Terapia farmacológica: embora não existam terapias farmacológicas oficialmente aprovadas especificamente para o lipedema, os recentes avanços na compreensão de sua fisiopatologia e sua sobreposição com mecanismos metabólicos têm impulsionado o uso *off-label* de medicamentos antiobesidade, visando reduzir a inflamação e o volume do tecido adiposo funcionalmente comprometido. Os GLP-1 e GLP-1/GIP – semaglutida, liraglutida, tirzepatida – suprimem o apetite, melhoram o controle glicêmico, induzem perda ponderal significativa e podem modular a inflamação tecidual. Evidências emergentes sugerem que a redução de peso obtida com agonistas do receptor de GLP-1 pode aliviar a dor, a pressão articular e o edema associados ao lipedema. Relatos de casos e dados observacionais indicam melhoras na qualidade de vida, no edema e na dor – particularmente com a tirzepatida, que tem sido associada a perdas ponderais superiores a 20% em alguns pacientes³⁸. Embora as estratégias tradicionais de perda de peso tendam a ter efeitos limitados sobre a gordura lipedematosa, os agonistas do GLP-1 demonstraram benefícios em uma coorte retrospectiva, incluindo alívio da dor, redução do volume dos membros e melhora da função física, mesmo quando a gordura lipedematosa não é completamente resolvida³⁹. O uso de farmacoterapia antiobesidade no lipedema deve ser considerado, particularmente em casos de lipolinfedema ou obesidade coexistente, dor refratária e limitação funcional, falha na resposta à modificação intensiva do estilo de vida e como preparação pré-operatória para intervenção cirúrgica. Embora ainda sejam necessários ensaios clínicos randomizados controlados, a experiência clínica indica horizonte terapêutico promissor para mulheres com lipedema, por meio de uma abordagem transdisciplinar que integra tratamento farmacológico, fisioterapia e exercícios, terapia nutricional, apoio psicológico e procedimentos estéticos ou cirúrgicos^{37,39}.

O uso prolongado de diuréticos é desencorajado porque eles não abordam os processos inflamatórios subjacentes. A metformina pode ser considerada para pacientes com complicações metabólicas em virtude de seu potencial de inibir a fibrose induzida por hipóxia no tecido adiposo⁴⁰. Analgésicos orais podem ser usados para o controle da dor, embora faltem dados sistemáticos sobre terapias farmacológicas⁸.

Apesar de sua associação com hormônios sexuais, não há base científica para o uso de estrogênios, progestinas, testosterona ou implantes hormonais no tratamento do lipedema. Essas terapias podem agravar o quadro, estimulando o crescimento do tecido adiposo ou causando alterações descontroladas na composição corporal. O uso de implantes hormonais contendo compostos como gestrinona ou testosterona tem sido empregado de maneira inadequada na prática estética, sem qualquer evidência de benefício para o lipedema e com potenciais riscos cardiovasculares, metabólicos e endócrinos³⁹.

Intervenções não invasivas

Embora a lipoaspiração pareça ser o método cirúrgico de escolha para a redução do tecido subcutâneo afetado pelo lipedema, ela também apresenta risco significativo de complicações. Os efeitos adversos podem incluir dor pós-procedimento, infecção, recuperação prolongada, cicatrizes, hematomas, equimoses ou edema, além de custos financeiros substanciais. Atualmente, dispositivos não invasivos têm se mostrado métodos mais seguros e acessíveis para a redução do acúmulo de gordura localizada. Existem cinco técnicas não invasivas principais atualmente utilizadas para tratar depósitos de tecido adiposo subcutâneo: terapia com *laser* de baixa intensidade (LLLT, do inglês *low-level laser therapy*), criolipólise, radiofrequência (RF), ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU, do inglês *high-intensity focused ultrasound*) e terapia por ondas de choque (SWT, do inglês *shock wave therapy*)⁴¹.

LLLT: esta abordagem terapêutica utiliza LLLT na faixa de comprimento de onda de 635–680 nm para promover a permeabilidade da membrana do adipócito, propiciando a liberação de lipídios intracelulares sem destruição celular. No estudo de Savoia et al., a LLLT foi aplicada em áreas como quadris, coxas, abdome e joelhos em pacientes com adiposidade localizada e celulite. Os resultados demonstraram redução significativa na circunferência das áreas tratadas – até 2,15 cm no abdome e 1,87 cm nas coxas – após um ciclo de sessões de tratamento. Além disso, foram observadas melhoras na firmeza e textura da pele, com altos níveis de satisfação dos pacientes e sem relatos de efeitos adversos. Esses achados apoiam a LLLT como técnica não invasiva segura e eficaz para contorno corporal e tratamento da celulite, mas não há estudos com lipedema⁴².

Criolipólise: esta terapia com dispositivo é técnica não invasiva que utiliza resfriamento controlado para atingir seletivamente e induzir a apoptose de adipócitos subcutâneos por meio da cristalização de lipídios intracelulares. Esses lipídios cristalizados são posteriormente reconhecidos como “corpos estranhos” pelo sistema imunológico, desencadeando paniculite localizada e apoptose das células afetadas sem danificar os tecidos circundantes. Diversos relatos de casos sugerem que a criolipólise pode ser opção não invasiva eficaz para o tratamento do lipedema, relatando melhora dos sintomas em pequenos grupos de pacientes⁴³. De acordo com uma revisão sistemática de Ingargiola et al.⁴⁴, a criolipólise demonstrou eficácia na redução não invasiva da gordura subcutânea, com estudos relatando redução média de gordura de 14,67% a 28,5% em áreas tratadas, como abdome e flancos. O procedimento é geralmente bem tolerado, com alta satisfação dos

pacientes e baixa incidência de efeitos colaterais leves e transitórios, como eritema, edema e alterações sensoriais⁴⁴. Apesar do sucesso no tratamento da adiposidade localizada, a aplicação da criolipólise para o lipedema permanece pouco investigada. A fisiopatologia do lipedema difere do simples acúmulo localizado de gordura, envolvendo componentes inflamatórios e anormalidades microvasculares, que podem influenciar os resultados do tratamento. Portanto, embora a criolipólise represente terapia adjuvante promissora para o controle dos sintomas e a redução de gordura em pacientes com lipedema, são necessários ensaios clínicos mais específicos para estabelecer sua eficácia e segurança nessa população⁴⁵.

RF: essa tecnologia emprega ondas eletromagnéticas de alta frequência para induzir efeitos térmicos nos tecidos subcutâneos, levando à ruptura dos adipócitos e à redução gradual da gordura. O mecanismo envolve o aquecimento profundo do tecido, o que pode promover a lipólise por meio da estimulação simpática e do aumento da atividade metabólica. Estudos clínicos mostraram reduções na circunferência abdominal e na espessura da gordura após o tratamento com RF, com efeitos colaterais mínimos, como eritema leve e desconforto transitório. No entanto, embora os resultados iniciais sejam promissores, as limitações incluem tamanhos de amostra pequenos e curtos períodos de seguimento, enfatizando a necessidade de ensaios clínicos mais robustos e de longo prazo para validar a eficácia e a segurança^{46,47}. Não há estudos avaliando a RF para o tratamento do lipedema.

HIFU: essa técnica de lipólise não invasiva utiliza energia ultrassônica focalizada para atingir o tecido adiposo, induzindo a coagulação térmica e a ruptura mecânica dos adipócitos, preservando as estruturas circundantes. A técnica ganhou popularidade para aplicações de contorno corporal, particularmente nas regiões abdominal, da cintura e dos flancos^{48,49}. Diversos dispositivos disponíveis comercialmente utilizam a tecnologia HIFU, ou seja, ultrassom micro e macrofocalizado, para fornecer energia térmica a camadas dérmicas e subcutâneas específicas. Estudos clínicos relatam sua eficácia no tensionamento da pele, remodelação do colágeno e redução de gordura, com melhora significativa na elasticidade da pele e efeitos de *lifting*^{50,51}. Estudos clínicos relatam resultados favoráveis em termos de redução de gordura e tensionamento da pele; entretanto, foram observadas discrepâncias entre as avaliações subjetivas dos pacientes e os achados clínicos objetivos. Os eventos adversos são geralmente leves e transitórios, incluindo eritema, leve sensação de queimação e, ocasionalmente, bolhas, que normalmente se resolvem espontaneamente sem sequelas duradouras^{48,49}. Não existem estudos avaliando o HIFU para o tratamento do lipedema.

SWT: esse é um método de tratamento localizado não invasivo que utiliza ondas acústicas radiais ou focadas para promover a remodelação dérmica. O estímulo mecânico inicial pelos picos de pressão induz alterações celulares por meio da mecanotransdução, mobilizando a matriz extracelular. Esse processo promove a neocolagênese e a remodelação do colágeno, melhora a microcirculação e auxilia a drenagem linfática³⁵. Além de melhorar a elasticidade da pele e a aparência da celulite, as ondas acústicas também podem ajudar a reduzir a adiposidade localizada por meio da ruptura mecânica e da melhora da estrutura tecidual³⁴.

Uma metanálise conduzida por Knobloch e Kraemer⁵² avaliou 11 estudos clínicos – incluindo cinco ensaios clínicos randomizados envolvendo um total de 297 pacientes do sexo feminino com celulite – e demonstrou que tanto a SWT extracorpórea radial quanto a focada reduziram significativamente a gravidade da celulite. Os protocolos de tratamento normalmente incluíam de seis a oito sessões, realizadas uma ou duas vezes por semana, com os resultados avaliados por meio de fotografias padronizadas, medidas de circunferência e análise ultrassonográfica. Os autores relataram melhora na textura da pele, redução do edema tecidual e aumento da elasticidade dérmica. Embora a qualidade metodológica dos estudos incluídos tenha sido variável (escores variando de 22 a 82), os resultados gerais apoiam a eficácia clínica da SWT extracorpórea em indicações estéticas⁵². Embora os dados se refiram especificamente à celulite, os mecanismos subjacentes – melhora do fluxo linfático, função microvascular e remodelação do tecido conjuntivo – também são fisiopatologicamente relevantes para o lipedema. Nesse contexto, um estudo piloto recente avaliou 15 pacientes com lipedema em estágio II com o uso combinado de SWT desfocadas e radiais, mesoterapia e *Kinesio Taping* (fita terapêutica elástica aplicada à pele para reduzir a dor). A solução de mesoterapia consistia em Lyndiaral® (Pascoe), composto homeopático contendo Conium D3 (2,5 mg), Hydratis D3 (2,5 mg), Viscum album D2 (2,5 mg), Phytolacca D4 (2,0 mg), Scilla D1 (2,0 mg) e cloreto de sódio. Esse estudo relatou reduções na circunferência do membro, dor e rigidez tecidual, juntamente com melhora na qualidade de vida. No entanto, a ausência de um grupo controle, o pequeno tamanho da amostra, o curto período de seguimento e o uso de múltiplas terapias simultâneas limitam a capacidade de atribuir os benefícios observados especificamente à SWT⁵³. Assim, a SWT parece ser abordagem terapêutica promissora para o lipedema, justificando investigações adicionais por meio de ensaios controlados.

Intervenções cirúrgicas

A cirurgia de redução do lipedema é atualmente a única técnica para eliminar o tecido lipedêmico anormal, incluindo adipócitos, nódulos, matriz extracelular fibrótica e outros componentes não adipócitos. Além disso, é o único tratamento conhecido por retardar a progressão do lipedema e é idealmente realizado antes do surgimento de complicações e comprometimentos funcionais¹⁵.

Lipoaspiração tumescente

Para pacientes que não respondem suficientemente aos tratamentos conservadores, a lipoaspiração tumescente surgiu como opção cirúrgica confiável. A diretriz alemã S2k recomenda que o procedimento seja realizado com método de preservação de tecido e vasos linfáticos, em uma a quatro sessões em ambas as pernas, uma ou duas sessões em ambos os braços e volume máximo de aspiração de 10% do peso corporal. Além disso, imediatamente após o procedimento cirúrgico, a TDC deve ser realizada³.

De acordo com o European Lipedema Forum, a lipoaspiração é eficaz apenas quando os pacientes são selecionados adequadamente. Os principais critérios incluem:

- 1) sintomas persistentes apesar de 12 meses de tratamento conservador abrangente; 2) limitações funcionais significantes, como mobilidade reduzida; 3) peso corporal estável por pelo menos 12 meses para reduzir o risco de reganho de peso pós-operatório; 4) avaliação psicológica pré-operatória para descartar distúrbios alimentares ou condições de saúde mental que possam afetar os resultados; e 5) IMC de 35 kg/m² ou inferior²⁴. A lipoaspiração não é recomendada para indivíduos com IMC superior a 35 kg/m² que também apresentem obesidade central (relação cintura-estatura [RCE] > 0,5). No entanto, em casos raros em que a obesidade central não está presente, a lipoaspiração ainda pode ser considerada para indivíduos com IMC mais elevado^{3,37,40}. Embora muitos estudos tenham relatado melhora dos sintomas da doença, como redução da dor espontânea, hematomas e comprometimento da mobilidade, ainda não há evidências suficientes para apoiar a lipoaspiração como o padrão ouro no tratamento do lipedema^{37,54}. É importante destacar também que a lipoaspiração acarreta riscos e potenciais complicações, incluindo dor pós-procedimento, infecção, recuperação prolongada, cicatrizes, hematomas, equimoses, edema e custos financeiros substanciais, que devem ser cuidadosamente considerados na tomada de decisão clínica⁵⁴.

Cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica pode ser considerada para indivíduos com lipedema e IMC ≥ 40 kg/m², e potencialmente para aqueles com IMC entre 35 e 40 kg/m². Estudos recentes relatam benefícios significantes em pacientes com lipedema e obesidade grave após a cirurgia. Em casos com IMC de 35 a 40 kg/m², a avaliação da RCE pode oferecer orientação adicional. RCE < 0,5 sugere baixo risco metabólico, indicando que a cirurgia bariátrica pode não ser necessária para esses pacientes²⁴.

Apoio psicossocial e emocional

Abordar os aspectos psicológicos do lipedema envolve abordagem multifacetada. A terapia cognitivo-comportamental concentra-se na modificação de padrões de pensamento e comportamentos negativos, reduzindo assim os sintomas de ansiedade e depressão; ela pode ajudar os pacientes a desenvolverem estratégias eficazes de enfrentamento para lidar com os desafios emocionais impostos pelo lipedema. Por outro lado, a terapia de aceitação e compromisso incentiva os pacientes a aceitarem suas experiências sem julgamento e a se comprometerem com ações alinhadas aos seus valores, promovendo melhores resultados de saúde mental. Essa abordagem tem se mostrado promissora no aprimoramento da flexibilidade psicológica e da regulação emocional em mulheres com lipedema^{28,55}.

Uma abordagem holística para o tratamento do lipedema reconhece a interação entre a saúde física e psicológica. Incorporar terapias psicológicas juntamente com intervenções médicas e físicas pode levar ao manejo mais abrangente e eficaz da condição. Os profissionais de saúde são incentivados a avaliar rotineiramente as necessidades de saúde mental dos pacientes com lipedema e a facilitar encaminhamentos apropriados para profissionais de saúde mental, quando necessário¹⁷.

Papel do dermatologista

Os dermatologistas desempenham papel central no diagnóstico e tratamento do lipedema, uma vez que a condição frequentemente se apresenta inicialmente com manifestações cutâneas e subcutâneas que mimetizam outras doenças dermatológicas ou vasculares. Sua *expertise* em reconhecer padrões de distribuição do tecido adiposo, avaliar alterações cutâneas e diferenciar o lipedema de outras doenças é crucial para o diagnóstico precoce e preciso. Além disso, os dermatologistas são essenciais na coordenação do cuidado multidisciplinar, que inclui especialistas vasculares, endocrinologistas, nutricionistas, fisioterapeutas e profissionais de saúde mental. Na prática clínica, os dermatologistas orientam estratégias de tratamento conservadoras – como terapia compressiva, cuidados com a pele e abordagens não invasivas baseadas em dispositivos – e frequentemente participam dos cuidados pré e pós-operatório de pacientes submetidos a lipoaspiração ou intervenções estéticas. Ao integrar a precisão diagnóstica com o manejo terapêutico e psicossocial, os dermatologistas contribuem significativamente para a melhora dos resultados e da qualidade de vida de pacientes com lipedema.

Conclusão

O lipedema é condição complexa e frequentemente mal compreendida, recentemente reconhecida como entidade clínica distinta. A doença afeta muitas mulheres e causa impacto físico e psicológico significativo. Apesar da crescente conscientização e dos avanços na compreensão da doença, o diagnóstico permanece difícil em virtude da ausência de biomarcadores específicos e de critérios padronizados. Embora alguns tratamentos ofereçam alívio dos sintomas, eles não impedem a progressão da doença, tornando opções cirúrgicas como a lipoaspiração tumescente viáveis para muitas pacientes. O manejo eficaz requer abordagem multidisciplinar que combine cuidados médicos, reabilitação e apoio psicológico. Pesquisas futuras devem se concentrar em esclarecer seus mecanismos, aprimorar o diagnóstico e desenvolver terapias inovadoras e direcionadas para melhorar os resultados e a qualidade de vida.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Taciana Dal’Forno-Dini: Concepção e desenho do estudo; levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Martina Souilljee Birck: Concepção e desenho do estudo; levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação

dos dados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Rafaela Malmann Saalfeld: Concepção e desenho do estudo; levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Clayton Luiz Dornelles Macedo: Concepção e desenho do estudo; levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Edileia Bagatin: 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.

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.

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade

Referências

- Wold LE, Hines EA, Allen E. V. Lipedema of the legs: a syndrome characterized by fat legs and edema. *Ann Intern Med.* 1951;34:1243–50.
- Laue M, Kamboj A, Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl Pediatr.* 2017;6:300–12.
- Faerber G, Cornely M, Daubert C, Erbacher G, Fink J, Hirsch T, et al. S2k guideline lipedema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2024;22:1303–15.
- Hardy D, Williams A. Best practice guidelines for the management of lipedema. *Br J Community Nurs.* 2017;22:44–8.
- de Paula ACP, Oliveira J. de. Lipedema: clinical characteristics, complications, and the importance of evidence-based practice. *Rev Assoc Med Bras.* 2024;70:e20240801. Erratum in: *Rev Assoc Med Bras.* 2024;70(10):e20240801ERRATUM.
- World Health Organization (WHO). International statistical classification of diseases and related health problems (11th revision) [Internet]. Geneva: WHO; 2024 [acesso em 29 out. 2025]. Disponível em: <<https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/en?secondLanguageCode=pt#1172950828>>.
- Poojari A, Dev K, Rabiee A. Lipedema: insights into morphology, pathophysiology, and challenges. *Biomedicine.* 2022;10:3081.
- Kruppa P, Georgiou I, Biermann N, Prantl L, Klein-Weigel P, Ghods M. Lipedema-Pathogenesis, diagnosis, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117:396–403.
- Amato ACM, Amato FCM, Amato JLS, Benitti DA. Prevalência e fatores de risco para lipedema no Brasil. *J Vasc Bras.* 2022;21:e20210198.

10. de Oliveira J. Lipedema: a new phenomenon for many people and a new field of study for psychiatry, nutrition, and psychology in Brazil. *Rev Assoc Med Bras.* 2024;70:e20231074.
11. Lomeli LD, Makin V, Bartholomew JR, Burguera B. Lymphedema vs. lipedema: similar but different. *Cleve Clin J Med.* 2024;91:425–36.
12. Dudek JE, Białaszek W, Gabriel M. Quality of life, its factors, and sociodemographic characteristics of polish women with lipedema. *BMC Womens Health.* 2021;21:27.
13. van la Parra RFD, Deconinck C, Pirson G, Servaes M, Fosseprez Ph. Lipedema: what we don't know. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2023;84:302–12.
14. Duhon BH, Phan TT, Taylor SL, Crescenzi RL, Rutkowski JM. Current mechanistic understandings of lymphedema and lipedema: tales of fluid, fat, and fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23:6621.
15. Herbst KL, Kahn LA, Iker E, Ehrlich C, Wright T, McHutchison L, et al. Standard of care for lipedema in the United States. *Phlebology.* 2021;36:779–96.
16. Katzer K, Hill JL, McIver KB, Foster MT. Lipedema and the potential role of estrogen in excessive adipose tissue accumulation. *Int J Mol Sci.* 2021;22:11720.
17. Ishaq M, Bandara N, Morgan S, Nowell C, Mehdi AM, Lyu R, et al. Key signaling networks are dysregulated in patients with the adipose tissue disorder, lipedema. *Int J Obes.* 2022;46:502–14.
18. Strohmeier K, Hofmann M, Jacak J, Narzt MS, Wahlmueller M, Mairhofer M, et al. Multi-level analysis of adipose tissue reveals the relevance of perivascular subpopulations and an increased endothelial permeability in early-stage lipedema. *Biomedicines.* 2022;10:1163.
19. Aksoy H, Karadag AS, Wollina U. Cause and management of lipedema-associated pain. *Dermatol Ther.* 2021;34:e14364.
20. Forner-Cordero I, Forner-Cordero A, Szolnoky G. Update in the management of lipedema. *Int Angiol.* 2021;40:345–57.
21. Ernst AM, Bauer H, Bauer HC, Steiner M, Malfertheiner A, Lipp AT. Lipedema research – quo vadis? *J Pers Med.* 2022;13:98.
22. Amato ACM, Saucedo DZ, Santos Kda S, Benitti DA. Ultrasound criteria for lipedema diagnosis. *Phlebology.* 2021;36:651–8.
23. Amato ACM, Peclat APRM, Kikuchi R, de Souza AC, Silva MTB, Oliveira RHP, et al. Brazilian consensus statement on lipedema using the Delphi methodology. *J Vasc Bras.* 2025;24:e20230183.
24. Bertsch T, Erbacher G, Elwell R, Partsch H. Lipedema: a paradigm shift and consensus. *J Wound Care.* 2020;29:1–51.
25. Torre Y, Waddeea R, Rosas V, Herbst K. Lipedema: friend and foe. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018;33:20170076.
26. Clarke C, Kirby JN, Smidt T, Best T. Stages of lipoedema: experiences of physical and mental health and health care. *Qual Life Res.* 2023;32:127–37.
27. Fu MR, Ridner SH, Hu SH, Stewart BR, Cormier JN, Armer JM. Psychosocial impact of lymphedema: a systematic review of literature from 2004 to 2011. *Psychooncology.* 2013;22:1466–84.
28. Dudek JE, Białaszek W, Ostaszewski P. Quality of life in women with lipoedema: a contextual behavioral approach. *Qual Life Res.* 2016;25:401–8.
29. Buso G, Favre L, Vionnet N, Gonzalez-Rodriguez E, Hans D, Puder JJ, et al. Body composition assessment by dual-energy X-Ray absorptiometry: a useful tool for the diagnosis of lipedema. *Obes Facts.* 2022;15:762–73.
30. Kumar P, Khan IA, Das A, Shah H. Chronic venous disease. Part 1: pathophysiology and clinical features. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47:1228–39.
31. Rossi ABR, Vergnanini AL. Cellulite: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14:251–62.
32. Herbst KL. Rare adipose disorders (RADs) masquerading as obesity. *Acta Pharmacol Sin.* 2012;33:155–72.
33. Gabriel A, Chan V, Caldarella M, Wayne T, O'Rourke E, Cellulite: current understanding and treatment. *Aesthet Surg J Open Forum.* 2023;5:ojad050.
34. Arora G, Patil A, Hooshanginezhad Z, Fritz K, Salavastru C, Kassir M, et al. Cellulite: presentation and management. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21:1393–401.
35. Khalil S, Galadari HI. Cellulite: an update on pathogenesis and management. *Dermatol Clin.* 2024;42:129–37.
36. Hexsel DM, Dal'Forno T, Hexsel CL. A validated photonumeric cellulite severity scale. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:523–8.
37. Amato ACM. Is lipedema a unique entity? *Open J Clin Med Case.* 2020;3:01–7.
38. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. *N Engl J Med.* 2022;387:205–16.
39. Cifarelli V. Lipedema: progress, challenges, and the road ahead. *Obes Rev.* 2025:e13953.
40. Peprah KMD. Liposuction for the treatment of lipedema: A review of clinical effectiveness and guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 [acesso em 29 mar. 2025]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545818/>>.
41. Bejar-Chapa M, Rossi N, King N, Hussey MR, Winograd JM, Guastaldi FPS. Liposuction as a treatment for lipedema: a scoping review. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2024;12:e5952.
42. Savoia A, Landi S, Vannini F, Baldi A. Low-level laser therapy and vibration therapy for the treatment of localized adiposity and fibrous cellulite. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2013;3:41–52.
43. Amato ACM, Benitti DA. Lipedema can be treated non-surgically: a report of 5 cases. *Am J Case Rep.* 2021;22:e934406.
44. Ingargiola MJ, Motakef S, Chung MT, Vasconez HC, Sasaki GH. Cryolipolysis for fat reduction and body contouring. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135:1581–90.
45. Resende L, Noites A, Amorim M. Application of cryolipolysis in adipose tissue: a systematic review. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21:4122–32.
46. Mulholland RS, Paul MD, Chalfoun C. Noninvasive body contouring with radiofrequency, ultrasound, cryolipolysis, and low-level laser therapy. *Clin Plast Surg.* 2011;38:503–20.
47. Sadick N, Magro C. A study evaluating the safety and efficacy of the VelaSmooth system in the treatment of cellulite. *J Cosmet Laser Ther.* 2007;9:15–20.
48. Fatemi A, Kane MA. High-intensity focused ultrasound effectively reduces waist circumference by ablating adipose tissue from the abdomen and flanks: a retrospective case series. *Aesthetic Plast Surg.* 2010;34:577–82.
49. Jewell ML, Solish NJ, Desilets CS. Noninvasive body sculpting technologies with an emphasis on high-Intensity focused ultrasound. *Aesthetic Plast Surg.* 2011;35:901–12.
50. Choi SY, No YA, Kim SY, Kim BJ, Kim MN. Tightening effects of high-intensity focused ultrasound on body skin and subdermal tissue: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:1599–602.
51. Nomoto M, Narita M. What can ULTRAcel Q+ achieve? Treatment approach to skin. [Internet]. Tokyo: Jeisys Medical Japan; 2024 [acesso em 29 abr. 2025]. Disponível em: <<https://joa.jeisys-inc.com/blog/2024/02/28/505/>>.
52. Knobloch K, Kraemer R. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) for the treatment of cellulite – A current metaanalysis. *Int. J. Surg.* 2015;24:210–7.
53. Michelini S, Musa F, Vetrano M, Santoboni F, Nusca SM, Latini E, et al. Defocused and radial shock wave therapy, mesotherapy, and Kinesio taping effects in patients with lipedema: a pilot study. *Lymphology.* 2023;56:13–26.
54. Amato AC, Amato JL, Benitti D. Efficacy of liposuction in the treatment of lipedema: a meta-analysis. *Cureus.* 2024;16:e55260.
55. Clarke C, Kirby JN, Smidt T, Best T. Stages of lipoedema: experiences of physical and mental health and health care. *Qual Life Res.* 2023;32:127–37.



ARTIGO ORIGINAL

A versão em português brasileiro da ferramenta de triagem epidemiológica da psoríase (PEST-BP) é confiável e precisa: estudo transversal do Sul do Brasil[☆]



Vanessa Thomé ^{a,b}, Marcia Regina Rosa Scalcon ^c,
Denise Teresinha Antonelli da Veiga ^c, Luciane Prado de Vargas ^b,
Patrícia Chagas ^d, Camila Sales Fagundes ^e,
Gabriel Caruso Novaes Tudella ^e, Mateus Diniz Marques ^f,
André Avelino Costa Beber ^b, Raíssa Massaia Londero Chemello ^b
e Diego Chemello ^{a,f,*}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil

^b Departamento de Medicina Clínica, Divisão de Dermatologia, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil

^c Departamento de Medicina Clínica, Divisão de Reumatologia, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil

^d Departamento de Saúde Pública, Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

^e Graduação, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil

^f Departamento de Medicina Clínica, Divisão de Cardiologia, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil

Recebido em 27 de julho de 2025; aceito em 4 de novembro de 2025

PALAVRAS-CHAVE

Artrite;
Diagnóstico precoce;
Psoríase;
Psoriásica

Resumo

Fundamentos: A artrite psoriásica (APs) continua sendo desafio diagnóstico na prática clínica. A Ferramenta de Triagem Epidemiológica da Psoríase – versão em português brasileiro (PEST-BP) oferece solução potencial para simplificar a identificação de casos.

Objetivo: Avaliar a acurácia diagnóstica da PEST-BP na detecção de APs em pacientes com psoríase em uma nova população do Sul do Brasil.

Métodos: Neste estudo transversal, pacientes com psoríase de uma clínica dermatológica foram submetidos a dupla avaliação: triagem com a PEST-BP e avaliação reumatológica padrão-ouro utilizando os critérios CASPAR para o diagnóstico de APs. As análises estatísticas incluíram sensibilidade, especificidade e determinação da curva ROC.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501257>

[☆] Como citar este artigo: Thomé V, Scalcon MR, Veiga DT, Vargas LP, Chagas P, Fagundes CS, et al. The Brazilian Portuguese version of the psoriasis epidemiology screening tool (PEST-BP) is reliable and accurate: a cross-sectional study from southern Brazil. An Bras Dermatol. 2026;101:501257.

^{☆☆} Trabalho realizado na Clínica de Dermatologia, Hospital Universitário de Santa Maria, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: drdiegochemello@outlook.com (D. Chemello).

Resultados: Entre 100 pacientes, 21 (21%) preencheram os critérios CASPAR para APs. O escore na PEST-BP ≥ 3 apresentou o melhor desempenho diagnóstico, com 81% de sensibilidade, 79,7% de especificidade e 80% de acurácia geral (AUC = 0,845, $p < 0,001$). Pacientes com APs apresentaram prevalência significativamente maior de dactilite (38,1% vs. 11,4%; $p = 0,004$), psoríase ungueal (66,7% vs. 35,4%; $p = 0,01$) e *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) ≥ 10 (42,9% vs. 19%; $p = 0,023$). Na análise multivariada, o escore PEST-BP ≥ 3 (OR = 32,43; $p < 0,001$) e PASI ≥ 10 (OR = 9,26; $p = 0,007$) foram independentemente associados à APs.

Limitações do estudo: O desenho unicêntrico em hospital terciário e o pequeno tamanho amostral podem super-representar pacientes com doença grave.

Conclusão: O PEST-BP é ferramenta confiável e precisa para o rastreamento de APs em serviços de dermatologia brasileiros. Sua simplicidade e forte desempenho diagnóstico justificam sua integração na prática clínica de rotina para a detecção precoce da APs.

© 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 artrite psoriásica (APs) é doença inflamatória crônica que se desenvolve em alguns pacientes com psoríase. Geralmente, há um período de doença pré-clínica antes das manifestações características, que incluem artrite, entesite, dactilite, doença axial ou envolvimento ungueal.^{1,2}

As lesões cutâneas precedem o desenvolvimento de sintomas musculoesqueléticos na maioria dos pacientes. Consequentemente, dermatologistas e médicos de atenção primária estão em posição favorável para diagnosticar APs.³ De fato, o rastreamento periódico é recomendado pelas sociedades médicas mais importantes em pacientes que recebem tratamento tópico para psoríase, aqueles em tratamento sistêmico, aqueles com extensas áreas afetadas e aqueles com envolvimento ungueal ou da região interglútea.

Como a APs pode ser difícil de diagnosticar, os critérios CASPAR foram desenvolvidos para ajudar os médicos a identificarem pessoas que têm APs. No estudo original, esses critérios apresentaram alta sensibilidade e especificidade (0,987 e 0,914, respectivamente).⁴ No entanto, existem vários desafios e limitações na aplicação dos critérios, particularmente em casos de APs inicial ou axial.⁵

Uma maneira simples de aumentar o diagnóstico de APs é usar questionários de triagem, que são recomendados pelas diretrizes.⁶⁻⁹ Vários questionários para triagem de APs foram desenvolvidos nos últimos anos. Alguns desses testes de triagem são complexos e demorados, enquanto outros têm propósitos iniciais diferentes da triagem de APs.¹ O questionário *Psoriasis Epidemiology Screening Tool* (PEST) foi desenvolvido para triagem de APs em pacientes ambulatoriais com psoríase.¹⁰ Essa ferramenta foi originalmente publicada em inglês e foi caracterizada por sua rápida aplicabilidade e fácil compreensão pelos pacientes. Recentemente, Mazzotti et al. traduziram o PEST para o português (PEST-BP), validando-o para a população brasileira. Eles mostraram que o questionário é confiável em pacientes com psoríase. De acordo com seus resultados, o ponto de corte ≥ 3 apresenta boa sensibilidade (84,6%) e especificidade (63,3%) para a detecção de APs.¹¹

Como não existem estudos adicionais utilizando o PEST-BP, o objetivo do presente estudo foi determinar a acurácia dessa ferramenta em uma população brasileira específica.

Materiais e métodos

Este foi um estudo observacional transversal, composto por 100 pacientes adultos (≥ 18 anos) com psoríase. Os pacientes foram acompanhados no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Santa Maria, Brasil. Esse é um hospital universitário em Santa Maria, Brasil, referência no atendimento de psoríase para uma população de aproximadamente 500.000 habitantes. De março a setembro de 2023, foram avaliados todos os pacientes com psoríase em seguimento no ambulatório de dermatologia. O diagnóstico de psoríase cutânea foi realizado por dois dermatologistas certificados pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (LPV e RMLC), com base no exame clínico ou histopatológico de todos os pacientes. Os critérios de exclusão foram indivíduos com diagnóstico prévio de APs ou comprometimento cognitivo que não permitisse o preenchimento do questionário ou do termo de consentimento. Todos os pacientes foram avaliados por um reumatologista (MRRS) para o diagnóstico de APs utilizando os critérios de classificação CASPAR, por meio de anamnese detalhada e exame físico especializado, complementados, se necessário, por exames laboratoriais e de imagem. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local.

Para determinar o tamanho da amostra necessário, utilizou-se a metodologia empregada por Mazzotti et al. Em sua validação transcultural e análise psicométrica, estimou-se que um tamanho amostral de 116 pacientes seria necessário para atingir poder estatístico adequado. Esse cálculo baseou-se em sensibilidade esperada de 97% e especificidade de 79% para o questionário PEST-BP na detecção da APs, com prevalência de APs de 20% entre os pacientes com psoríase. O coeficiente alfa de Cronbach de 0,80 foi considerado para consistência interna, e o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi definido. Utilizando esses parâmetros e considerando nível de significância (α) de 0,05 e o poder estatístico desejado ($1 - \beta$) de 80%, pretendeu-se recrutar um mínimo de 116 participantes.

Análise estatística

As análises foram realizadas com o pacote estatístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versão 21.0.

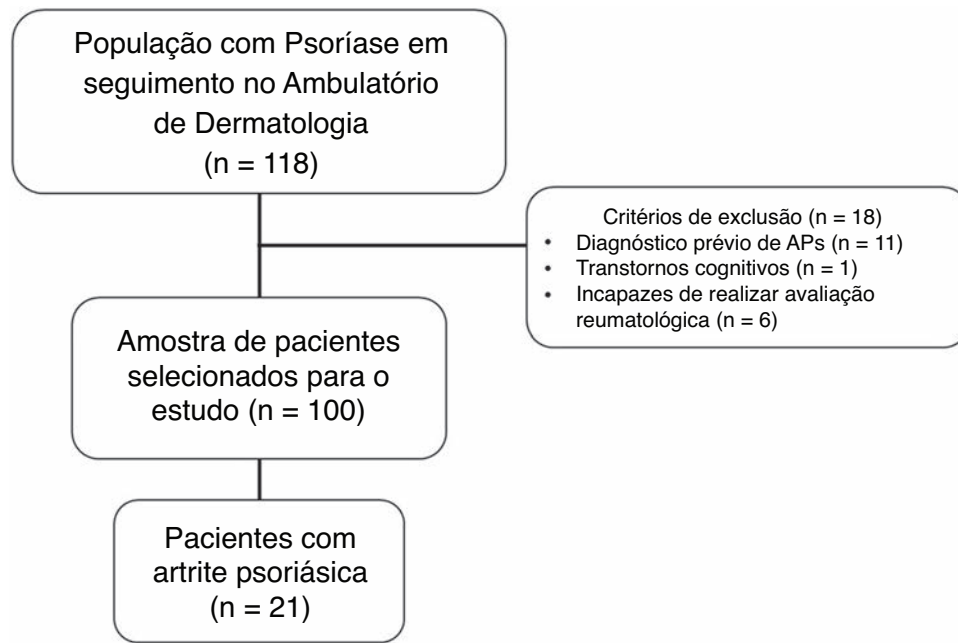


Figura 1 Fluxograma de seleção e resultados iniciais. Pacientes com psoríase acompanhados no ambulatório (n=118), com exclusões e processo de identificação da APs.

A distribuição dos dados quantitativos foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartil, de acordo com a distribuição dos dados. As variáveis categóricas foram apresentadas como valores absolutos e relativos. Para cada escore PEST, foi realizada análise de acurácia, sensibilidade e especificidade, e a curva ROC (*receiver operating characteristic*) foi construída. O ponto de corte ideal para o escore PEST para identificar pacientes com alto risco de APs foi escolhido utilizando o índice J de Youden. Curva ROC > 0,7 foi considerada indicativa de acurácia preditiva suficiente. A análise de regressão logística multivariada foi realizada para determinar os preditores independentes associados à APs.

Resultados

Dos 118 pacientes com psoríase em seguimento regular nos Ambulatórios de Dermatologia, 18 foram excluídos do presente estudo pelos seguintes motivos: 11 tinham diagnóstico prévio de APs; um apresentava distúrbios cognitivos; e seis pacientes não puderam ser submetidos à avaliação reumatológica completa. O fluxograma de seleção e os resultados iniciais estão representados na figura 1.

Cem pacientes foram elegíveis para o estudo. A média de idade foi de $52,1 \pm 14,8$ anos, 50 (50%) eram do sexo feminino e 18 (18%) eram fumantes ativos. A mediana do índice de massa corporal (IMC) foi de $29,8 \text{ kg/m}^2$ (intervalo interquartil [IIQ]: $26,3\text{--}32,4 \text{ kg/m}^2$). Setenta e cinco pacientes (75%) apresentaram comorbidades, como obesidade em 39 (39%) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) em 37 (37%). Trinta e três (33%) pacientes tinham histórico familiar de psoríase. Oitenta e cinco (85%) pacientes faziam uso de medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs, do inglês *disease-modifying antirheumatic drugs*)

no momento da inclusão no estudo. A psoríase em placas foi o tipo mais comum, presente em 73 (73%) pacientes, seguida pela psoríase palmoplantar em 17 (17%). A duração média da doença foi de $13,23 \pm 9,41$ anos. Em relação à gravidade da psoríase, 76 (76%) pacientes apresentaram doença leve, com mediana do escore PASI de 3,75 (IIQ: 1,13–9,3). Histórico de dactilite foi relatado por 17 (17%) pacientes, e psoríase ungueal foi diagnosticada em 42 (42%) casos. A mediana do escore PEST foi 2 (IIQ: 1–3). Doenças reumatológicas concomitantes estavam presentes em 38 pacientes, com osteoartrite ocorrendo em 24 pacientes, seguida por fibromialgia em cinco, gota em três e osteoporose em três. As características basais são mostradas na tabela 1.

De acordo com os critérios CASPAR, 21 (21%) dos pacientes receberam o diagnóstico de APs. A média da idade foi de $55,7 \pm 10,3$ anos, 12 (57,1%) eram do sexo feminino e a mediana do IMC foi de 30 kg/m^2 (IIQ: $26,6\text{--}32,6 \text{ kg/m}^2$). O escore PASI foi ≥ 10 em nove (42,9%) pacientes, correspondendo a psoríase moderada a grave. Dactilite estava presente em oito (38,1%) pacientes, enquanto psoríase ungueal ocorreu em 14 (66,7%). Em relação ao envolvimento articular da APs, o tipo oligoartricular foi o mais comum, ocorrendo em dez (47,6%) pacientes, seguido pelo poliarticular em sete (33,3%) e pelo axial em dois (9,5%). Entre os 21 pacientes com APs, o escore PEST-BP foi ≥ 3 pontos em 17 (81%). As principais características dos pacientes com APs estão descritas na tabela 2.

Em pacientes com APs, houve maior prevalência de dactilite (38,1% vs. 11,4%; $p=0,004$) e psoríase ungueal (66,7% vs. 35,4%; $p=0,01$). Além disso, houve maior prevalência de escore PASI ≥ 10 (42,9% vs. 19%; $p=0,023$).

A análise da curva ROC mostrou que o PEST-BP ≥ 3 apresentou o melhor ponto de corte para o diagnóstico de APs, com AUC de 0,845 ($p < 0,001$), acurácia de 80%, sensibilidade de 81% e especificidade de 79,7% (fig. 2). A regressão

Tabela 1 Características clínicas e demográficas de pacientes com psoríase no Ambulatório de Dermatologia

Características	n (%)
Idade (anos) ^a	52,1 (14,8)
Sexo feminino	50 (50)
Obesidade	39 (39)
HAS	37 (37)
DM tipo 2	18 (18)
Dislipidemia	13 (13)
Depressão	12 (12)
Doença cerebrovascular	2 (2)
Doença arterial coronariana	2 (2)
Índice de massa corporal (kg/m ²) ^b	28,3 (26,3 – 32,4)
Tabagismo ativo	18 (18)
Ex-fumante	18 (18)
Histórico familiar de psoríase	33 (33)
Usando DMARD	85 (85)
Diagnóstico de psoríase (anos) ^a	13,23 (9,41)
Tipo de psoríase	
Em placas	73 (73)
Palmoplantar	17 (17)
Gutata	6 (6)
Invertida	3 (3)
Pustulosa	1 (1)
Dactilite	17 (17)
Psoríase ungueal	42 (42)
Escore PASI ^b	3,75 (1,13–9,3)
Escore PASI < 10	76 (76)
Escore PASI ≥ 10	24 (24)
Escore PEST-BP ^b	2 (1 – 3)
Outras doenças reumatológicas	n = 38 (38)
Osteoartrite	24 (63,2)
Fibromialgia	5 (13,2)
Gota	3 (7,9)
Osteoporose	3 (7,9)

HAS, hipertensão arterial sistêmica; DM, diabetes mellitus; DMARD, *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*.

^a Valores descritos como média e desvio padrão.

^b Valores descritos como mediana e intervalo interquartil.

logística multivariada revelou que o escore PEST-BP ≥ 3 (OR=32,43; p < 0,001) e o escore PASI ≥ 10 (OR=9,26; p=0,007) foram significativamente associados ao diagnóstico de APs, como mostrado na tabela 3.

Discussão

O PEST é ferramenta simples desenvolvida para o rastreio da APs, propiciando que aqueles com maior risco sejam encaminhados para avaliação reumatológica. Em sua publicação original por Ibrahim et al., o ponto de corte determinado pela curva ROC foi ≥ 3, e o PEST apresentou sensibilidade de 92% e especificidade de 78% para o rastreio da APs.¹⁰ Recentemente, Mazzotti et al. traduziram e validaram o questionário PEST para o português, adaptando-o à população brasileira (PEST-BP). Eles observaram acurácia de 81% com ponto de corte ≥ 3 como sugestivo de APs, com sensibilidade de 84,6% e especificidade de 63,3%.¹¹ O presente

Tabela 2 Características demográficas, articulares e cutâneas de pacientes diagnosticados com artrite psoriásica no Ambulatório de Dermatologia

	n = 21 (%)
Idade (anos) ^a	55,7 (10,3)
Sexo feminino	12 (57,1)
IMC (kg/m ²) ^b	30 (26,6–32,6)
Comorbidades	
Obesidade	10 (47,6)
HTN	7 (33,3)
DM Tipo 2	2 (9,5)
Dislipidemia	5 (23,8)
Depressão	3 (14,3)
Tabagismo	
Ex-fumante	1 (4,8)
Fumante ativo	5 (23,8)
Histórico familiar de psoríase	7 (33,3)
Psoríase ungueal	14 (66,7)
Dactilite	8 (38,1)
DMARD	18 (85,7)
PASI ^b	7,2 (0,8 – 9,3)
Gravidade da psoríase	
Up (PASI < 10)	12 (57,1)
Moderada/grave (PASI ≥ 10)	9 (42,9)
PEST-BP	
< 3	4 (19)
≥ 3	17 (81)
Padrão articular	
Oligoartrite	10 (47,6)
Poliarticular	7 (33,3)
Oligoartrite/axial	2 (9,5)
Axial	2 (9,5)

IMC, índice de massa corporal; HTN, hipertensão; DM, diabetes mellitus; DMARD, *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*; PASI, *Psoriasis Area and Severity Index*; PEST-BP, *Psoriasis Epidemiology Screening Tool*, versão em português (brasileiro).

^a Valores descritos como média e desvio-padrão.

^b Valores descritos como mediana e intervalo interquartil.

estudo, realizado em uma população brasileira diferente, confirma a utilidade do PEST-BP ≥ 3 para o diagnóstico de APs, com acurácia de 80%, sensibilidade de 81% e especificidade de 79,7%.

Existem outros questionários de triagem desenvolvidos para a triagem de APs, como o *Toronto Psoriatic Arthritis Screen* (ToPAS), o *Psoriatic Arthritis Screening Evaluation* (PASE) e o *Early Arthritis for Psoriatic Patients* (EARP).^{12–14} O presente grupo optou por usar a ferramenta PEST em virtude de seu desempenho ligeiramente superior, aplicação rápida, compreensibilidade pelos pacientes e facilidade de aplicação por médicos em diferentes países.^{1,15–17}

Em relação à gravidade da psoríase, observou-se que a psoríase moderada a grave (correspondente ao escore PASI ≥ 10) está associada a uma probabilidade 9,26 vezes maior de APs em comparação com a doença leve. Resultados semelhantes foram observados por outros autores, como Eder et al., que observaram que a psoríase grave (PASI > 20) era preditor de risco para APs.¹⁸ O estudo retros-

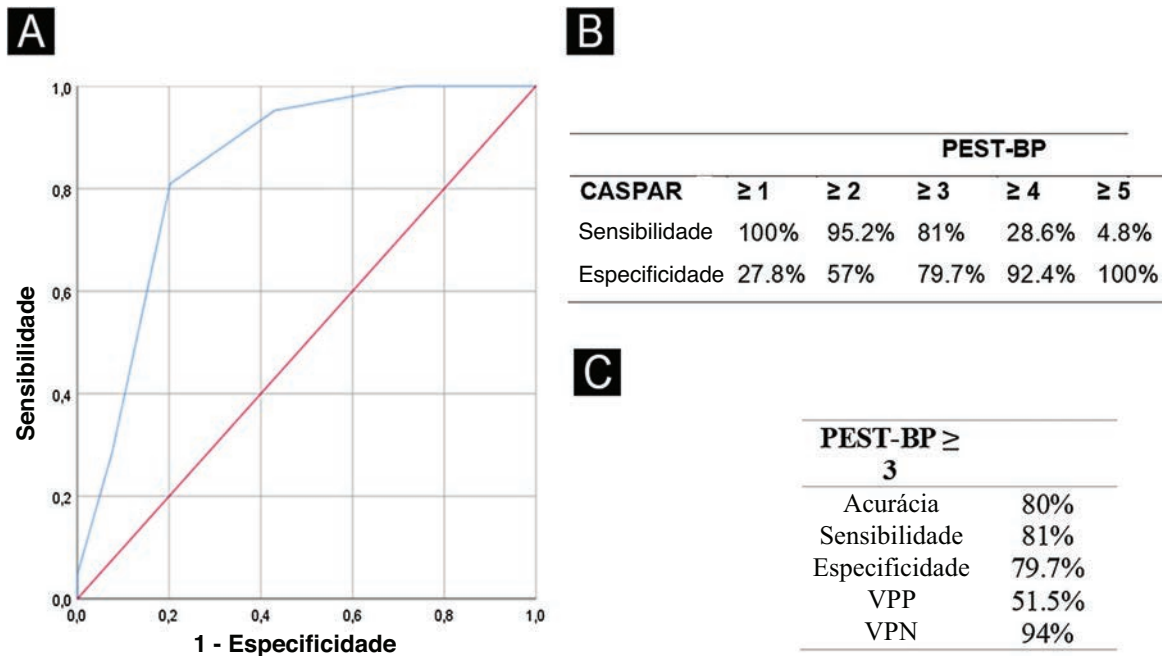


Figura 2 (A) A curva ROC mostra a sensibilidade *versus* especificidade dos escores usados para discriminar pacientes com artrite psoriásica (APs). (B) Sensibilidade e especificidade cumulativas para diferentes pontos de corte do escore PEST-BP de acordo com os critérios CASPAR. (C) Acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) para o ponto de corte PEST-BP ≥ 3 .

Tabela 3 Modelo de regressão logística multivariada para análise da associação de variáveis com o diagnóstico de artrite psoriásica

	Análise univariada		Análise multivariada	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Idade	1,06 (0,99–1,13)	0,094		
Sexo feminino	0,36 (0,06–2,04)	0,247		
Comorbidades	0,54 (0,08–3,63)	0,528		
Obesidade	0,63 (0,14–2,85)	0,550		
PASI ≥ 10	26,38 (2,85–244,17)	0,004	9,26 (1,81–47,35)	0,007
Psoríase ungueal	2,38 (0,42–13,54)	0,327		
Dactilite	4,73 (0,91–24,72)	0,065		
PEST ≥ 3	36,33 (4,43–297,73)	0,001	32,43 (6,58–159,92)	< 0,001
DMARD	1,05 (0,13–8,36)	0,963		
Tabagismo	0,68 (0,13–3,54)	0,649		
Histórico familiar de psoríase	1,05 (0,20–5,44)	0,958		

OR, odds ratio; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PEST-BP, Psoriasis Epidemiology Screening Tool – português brasileiro; DMARD, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs.

pectivo de Wilson et al. mostrou que o risco de APs era 2,24 vezes maior se a pele fosse afetada em mais de três locais.¹⁹ Da mesma maneira, em um estudo norte-americano com 27.220 pacientes que responderam a um questionário, Gelfand et al. observaram que a prevalência de APs era maior em pacientes com maior envolvimento cutâneo.²⁰ A associação entre a gravidade da psoríase e a APs observada em vários estudos pode ser explicada por maior grau de inflamação sistêmica, que pode ser um gatilho para o envolvimento musculoesquelético.⁸

O presente estudo observou prevalência significativamente maior de psoríase ungueal em pacientes com APs

do que em pacientes com doença cutânea. Esses achados também foram observados por outros autores. Por exemplo, Wilson et al. observaram que a distrofia ungueal era preditor de risco para APs.¹⁹ Acredita-se que a associação da psoríase ungueal com a APs se deva à proximidade da unha com a entese interfalangeana distal. Quando ocorre inflamação, também há reflexo no aparelho ungueal.²¹

A dactilite também é manifestação crucial da APs, e faz parte dos critérios CASPAR, considerada marcador de doença articular grave. O presente estudo observou maior prevalência de dactilite em pacientes com APs e PEST-BP ≥ 3 . Brockbanck et al. observaram que a progressão radiológica

da psoríase foi mais proeminente no grupo com dactilite. Scryfall et al. observaram que pacientes com psoríase de início precoce tinham maior probabilidade de apresentar dactilite. A dactilite é sinal precoce em 10% dos pacientes com APs, e metade dos pacientes com dactilite apresenta o primeiro episódio antes do diagnóstico de doença articular psoriásica.²²⁻²⁴

Os autores reconhecem que o presente estudo apresenta limitações. Primeiro, trata-se de um estudo unicêntrico realizado em hospital terciário. Consequentemente, a população apresentava doença potencialmente mais grave. Segundo, o tamanho da amostra é considerado pequeno. Dadas as limitações de recrutamento de pacientes no ambulatório, todos os pacientes elegíveis foram inicialmente considerados para participação. No entanto, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 100 pacientes foram recrutados com sucesso para este estudo. Embora esse tamanho amostral seja menor do que o do estudo original de Mazzotti et al., ele representa a totalidade da população de pacientes acessível dentro do período do estudo.¹¹ Em terceiro lugar, a maioria dos pacientes estava em tratamento sistêmico com DMARD no momento da avaliação, o que pode ter influenciado a avaliação da gravidade e extensão da psoríase e dos sintomas articulares.

Conclusão

Apesar das limitações observadas, o presente trabalho conseguiu confirmar a alta acurácia do PEST-BP no rastreamento da APs. Considerando a alta taxa de danos articulares nos primeiros anos da doença, o uso de questionários de triagem simples torna-se ferramenta para a detecção precoce da APs, proporcionando aos dermatologistas a oportunidade única de rastrear essa doença.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Vanessa Thomé: Conceitualização, curadoria de dados, análise formal, investigação, administração do projeto, recursos.

Marcia Regina Rosa Scalcon: Conceitualização, investigação, validação, administração do projeto, redação do rascunho original.

Denise Teresinha Antonelli da Veiga: Conceitualização, validação, visualização, administração do projeto, redação do rascunho original.

Patrícia Chagas: Software, validação, revisão e edição do manuscrito.

Camila Sales Fagundes: Recursos, software, revisão e edição do manuscrito.

Gabriel Caruso Novaes Tudella: Recursos, revisão e edição do manuscrito.

Mateus Diniz Marques: Validação, visualização, revisão e edição do manuscrito.

Luciane Prado de Vargas: Investigação, metodologia, visualização.

Raíssa Massaia Londero Chemello: Recursos, visualização, revisão e edição do manuscrito.

Diego Chemello: Conceitualização, obtenção de financiamento, metodologia, supervisão, redação do rascunho original.

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.

Editor

Sílvio Alencar Marques

Referências

- Coates LC, Aslam T, Al Balushi F, Burden AD, Burden-Teh E, Caperton AR, et al. Comparison of three screening tools to detect psoriatic arthritis in patients with psoriasis (CONTEST study). *Br J Dermatol*. 2013;168:802–7.
- Kimak A, Robak E, Makowska J, Woźniacka A. Psoriatic arthritis: development, detection and prevention: a scoping review. *J Clin Med*. 2023;12:3850.
- Gisondi P, Tinazzi I, Del Giglio M, Girolomoni G. The diagnostic and therapeutic challenge of early psoriatic arthritis. *Dermatology*. 2010;221:6–14.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665–73.
- Geng Y, Song Z, Zhang X, Deng X, Wang Y, Zhang Z. Improved diagnostic performance of CASPAR criteria with integration of ultrasound. *Front Immunol*. 2022;13:935132.
- Cañete JD, Daudén E, Queiro R, Aguilar MD, Sánchez-Carazo JL, Carrascosa JM, et al. Recommendations for the coordinated management of psoriatic arthritis by rheumatologists and dermatologists: a Delphi study. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:216–32.
- Carneiro S, Palominos PE, Anti SMA, Assad RL, Gonçalves RSG, Chierighin A, et al. Brazilian Society of Rheumatology 2020 guidelines for psoriatic arthritis. *Adv Rheumatol*. 2021;61:69.
- Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15:153–66.
- Urruticoechea-Arana A, Benavent D, León F, Almodovar R, Belinchón I, de la Cueva P, et al., Cribado Working Group. Psoriatic arthritis screening: a systematic literature review and experts' recommendations. *PLoS One*. 2021;16:e0248571.
- Ibrahim GH, Buch MH, Lawson C, Waxman R, Helliwell PS. Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the psoriasis epidemiology screening tool (PEST) questionnaire. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:469–74.
- Mazzotti NG, Palominos PE, Bredemeier M, Kohem CL, Cestari TF. Cross-cultural validation and psychometric properties of the Brazilian Portuguese version of the psoriasis epidemiology screening tool (PEST-BP). *Arch Dermatol Res*. 2020;312:197–206.
- Gladman DD, Schentag CT, Tom BD, Chandran V, Brockbank J, Rosen C, et al. Development and initial validation of a scree-

- ning questionnaire for psoriatic arthritis: the Toronto psoriatic arthritis screen (ToPAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:497–501.
13. Dominguez PL, Husni ME, Holt EW, Tyler S, Qureshi AA. Validity, reliability, and sensitivity-to-change properties of the psoriatic arthritis screening and evaluation questionnaire. *Arch Dermatol Res.* 2009;301:573–9.
 14. Tinazzi I, Adami S, Zanolin EM, Caimmi C, Confente S, Girolomoni G, et al. The early psoriatic arthritis screening questionnaire: a simple and fast method for the identification of arthritis in patients with psoriasis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:2058–63.
 15. Karreman MC, Weel AEAM, van der Ven M, Vis M, Tchetverikov I, Nijsten TEC, et al. Performance of screening tools for psoriatic arthritis: a cross-sectional study in primary care. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:597–602.
 16. Kaymaz S, Karasu U, Kaçar N, Alkan H. Validity and reliability of the Turkish version of psoriasis epidemiology screening tool for the detection of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Arch Rheumatol.* 2022;37:483–94.
 17. Setoyama A, Sawada Y, Saito-Sasaki N, Ohmori S, Omoto D, Yamamoto K, et al. Psoriasis epidemiology screening tool (PEST) is useful for the detection of psoriatic arthritis in the Japanese population. *Sci Rep.* 2021;11:16146.
 18. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, Chandran V, Cook R, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:915–23.
 19. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61:233–9.
 20. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:573.
 21. McGonagle D. Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:9–13.
 22. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis.* 2005;64:188–90.
 23. Scriffignano S, Perrotta FM, di Marino M, Ciccia F, Lubrano E. Dactylitis and early onset psoriasis in psoriatic arthritis: are they markers of disease severity? a clinical study. *Rheumatol Ther.* 2022;9:1203–11.
 24. Yamamoto T. Optimal management of dactylitis in patients with psoriatic arthritis. *Open Access Rheumatol.* 2015;7:55–62.



ARTIGO ORIGINAL

Comparação entre antimoniato de meglumina e miltefosina no tratamento da leishmaniose cutânea do Novo Mundo: revisão sistemática e metanálise ☆,☆☆



Ana Carolina Putini Vieira ^{*}, Fernanda Cronemberger Lins  e Arianne Costa Baquião 

Departamento de Medicina, Universidade Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 16 de maio de 2025; aceito em 10 de agosto de 2025

PALAVRAS-CHAVE

Antimoniato de meglumina;
Leishmaniose cutânea;
Tratamento farmacológico

Resumo

Fundamentos: A leishmaniose cutânea (LC) afeta até 1,2 milhão de pessoas anualmente, principalmente em regiões com recursos limitados. O antimoniato de meglumina, tratamento padrão, é limitado pela toxicidade sistêmica, administração injetável e resistência crescente. A miltefosina, uma alternativa oral, oferece vantagens práticas, embora os dados comparativos de eficácia e segurança permaneçam inconsistentes.

Objetivo: Comparar a eficácia e a segurança de miltefosina *versus* antimoniato de meglumina para LC do Novo Mundo.

Métodos: Foi realizada busca sistemática nas bases de dados PubMed, Embase, Scopus e Cochrane Library por ensaios clínicos randomizados que comparassem diretamente a miltefosina e o antimoniato de meglumina. As razões de risco (RR) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram calculadas usando modelos de efeitos aleatórios. A heterogeneidade foi avaliada com a estatística I^2 . O risco de viés foi avaliado usando a ferramenta Cochrane RoB-2. A certeza da evidência foi avaliada utilizando a abordagem *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE).

Resultados: Oito ensaios clínicos envolvendo 898 pacientes (502 tratados com miltefosina e 396 com antimoniato de meglumina) foram incluídos. A miltefosina apresentou taxas de cura significativamente maiores em dois meses (RR=0,83; IC 95%: 0,71–0,98; $I^2=0\%$). As diferenças em seis meses não foram estatisticamente significantes. Os efeitos colaterais gastrointestinais foram mais frequentes com a miltefosina, enquanto elevações de enzimas hepáticas, artralgia (RR=10,08; IC 95%: 2,36–43,12) e febre (RR=2,98; IC 95%: 1,53–5,80) foram mais comuns com o antimoniato de meglumina.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501253>

☆ Como citar este artigo: Vieira AC, Lins FC, Baquião AC. Comparison of meglumine antimoniate versus miltefosine in the treatment of new world cutaneous leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. An Bras Dermatol. 2026;101:501253.

☆☆ Trabalho realizado na Universidade Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: contactanacputini@gmail.com (A.C. Vieira).

Limitações do estudo: Alta heterogeneidade, curto período de acompanhamento, tamanho amostral reduzido e variabilidade entre os estudos podem limitar a precisão.

Conclusão: A miltefosina demonstra resposta inicial superior e perfil sistêmico mais seguro. No entanto, a certeza da evidência, avaliada pelo GRADE, variou de muito baixa a alta em todos os desfechos, e os dados de longo prazo permanecem limitados, destacando a necessidade de mais estudos de alta qualidade com seguimento prolongado.

© 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 leishmaniose cutânea (LC) é doença tropical negligenciada (DTN) que afeta principalmente populações empobrecidas em regiões tropicais e subtropicais em todo o mundo. Ela é amplamente categorizada em duas formas principais: LC do Velho Mundo, que ocorre em partes da África, Europa e Ásia, e LC do Novo Mundo. Essas formas diferem significativamente em distribuição geográfica, espécies de *Leishmania*, manifestações clínicas e resposta ao tratamento.¹

A LC do Novo Mundo, também conhecida como leishmaniose cutânea americana (LCA) ou leishmaniose tegumentar americana (LTA), é especialmente prevalente em áreas tropicais e subtropicais das Américas. A infecção é transmitida pela picada de flebotomíneos do gênero *Lutzomyia* e normalmente leva a úlceras cutâneas persistentes que podem resultar em cicatrizes significantes. Em casos mais graves, a doença pode se estender às membranas mucosas do nariz, boca e garganta.^{2,3}

Múltiplas espécies de *Leishmania* são responsáveis pela LCA; *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (Leishmania) amazonensis* e *Leishmania (Viannia) guyanensis* são as mais comumente identificadas no Brasil.² Esses parasitas, classificados nos subgêneros *Leishmania* e *Viannia*, apresentam diferenças notáveis em sua capacidade de causar doença grave e em sua resposta às opções de tratamento.³

Essa diversidade biológica e clínica contribui para a dificuldade de controlar a LCA, especialmente em países endêmicos como Brasil, Colômbia e Peru.^{4,5} Essa complexidade se reflete na carga substancial e persistente da doença. Embora seja estimado que entre 600.000 e 1 milhão de novos casos de LC ocorram globalmente a cada ano, apenas cerca de 200.000 são oficialmente notificados à Organização Mundial da Saúde (OMS).⁶

Somente em 2023, foram relatados 272.098 novos casos de LC, dos quais 94% eram originários da região do Mediterrâneo Oriental e das Américas. O Brasil, juntamente com Afeganistão, Argélia, Colômbia, Irã, Iraque, Paquistão, Peru, Sri Lanka, Síria e Iêmen, foi responsável por mais de 90% de todos os casos relatados globalmente. Notavelmente, o número de casos nas Américas se recuperou após as quedas durante a pandemia de COVID-19, refletindo tanto a retomada da transmissão quanto a melhora na detecção de casos. Apesar disso, a subnotificação continua sendo problema persistente em virtude de infraestrutura de vigilância limitada, das barreiras de acesso à saúde e das variações nos sistemas nacionais de notificação.⁷

Dada a carga substancial da doença e a considerável variabilidade na apresentação clínica e nas espécies de

Leishmania em todas as regiões endêmicas, o tratamento da LC continua sendo particularmente desafiador.⁸ Os antimoniais pentavalentes (SbV) têm sido o principal tratamento para leishmaniose desde 1945; o antimoniato de meglumina é o mais comumente utilizado. Embora o mecanismo de ação dos SbV não seja totalmente compreendido, acredita-se que sua atividade antileishmania se deva à estimulação dos macrófagos do hospedeiro. No entanto, o uso de SbV está associado a efeitos adversos graves, incluindo hepatotoxicidade, cardiotoxicidade e nefrotoxicidade.^{9,10} Desde a década de 1980, a resistência ao antimoniato de meglumina aumentou, em grande parte por seu uso inadequado.¹¹ Além disso, a administração parenteral apresenta desafios adicionais, particularmente em áreas remotas e com recursos limitados, onde a adesão aos regimes de tratamento pode ser difícil.¹⁰

A miltefosina, medicamento oral, é alternativa em casos de resistência aos antimoniais. Seu mecanismo de ação envolve a interferência com os lipídios na membrana do parasita *Leishmania* e sua função mitocondrial. Estudos sugerem que a miltefosina pode ser mais bem tolerada em comparação com outros tratamentos, embora também existam relatos de efeitos colaterais como vômitos, diarreia e, em menor grau, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade.¹¹ Uma das principais limitações da miltefosina é seu potencial teratogênico, agravado por sua persistência prolongada no organismo por até quatro meses após o tratamento.¹²

Apesar da disponibilidade dessas terapias, a recidiva continua sendo comum. A resistência parasitária e a erradicação incompleta da *Leishmania*, particularmente sua persistência no tecido cicatricial, podem contribuir para a recorrência da doença. Almeida-Santos et al., em revisão sistemática, relataram taxas de recidiva de 52% após um único medicamento, com 45% dos pacientes tratados com glucantime (antimoniato de meglumina), isoladamente ou em combinação, apresentando falha no tratamento, mais frequentemente definida entre seis e 12 meses após o tratamento. Esses achados destacam a dificuldade contínua em alcançar a cura parasitológica sustentada na LC.¹³

Embora a eficácia da miltefosina tenha sido demonstrada em vários estudos, a comparação entre miltefosina e antimoniato de meglumina permanece limitada e inconsistente, visto que diferentes estudos relatam resultados variados em relação à eficácia dos dois medicamentos.¹⁴ Dada a toxicidade dos medicamentos antimoniais e a dificuldade de seu uso em áreas remotas, a miltefosina apresenta importante alternativa para o tratamento da LC, especialmente em populações de baixa renda, pela facilidade de administração.¹⁰

Embora essa comparação seja clinicamente relevante, nenhuma síntese abrangente resolveu ainda as evidên-

cias conflitantes sobre a eficácia e segurança relativas do antimoniato de meglumina e da miltefosina em diversos contextos. Várias metanálises anteriores, publicadas entre 2013 e 2021, examinaram aspectos dessa questão. Entretanto, a maioria combinou estudos de LC do Velho Mundo e do Novo Mundo, apesar das diferenças significantes na distribuição das espécies, na apresentação clínica e na resposta ao tratamento entre as duas regiões.¹⁴⁻¹⁷ Consequentemente, suas conclusões careciam de especificidade geográfica e forneciam orientações limitadas para as decisões de tratamento nas Américas.

A presente análise aborda especificamente essa lacuna, concentrando-se exclusivamente na LC do Novo Mundo, avaliando as taxas de cura desde os estágios iniciais até o seguimento em longo prazo e avaliando sistematicamente as taxas de falha do tratamento, desfecho frequentemente subnotificado em estudos anteriores. Portanto, a presente revisão sistemática e metanálise tem como objetivo comparar a eficácia e a toxicidade do antimoniato de meglumina e da miltefosina para o tratamento da LC do Novo Mundo.

Métodos

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com os protocolos estabelecidos pela Cochrane Collaboration e seguiu as diretrizes descritas no Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).^{18,19} O protocolo do estudo foi pré-registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) sob o número de identificação CRD420251044262.

Crítérios de elegibilidade e seleção de estudos

Os critérios de elegibilidade foram estruturados de acordo com a estrutura PICOS: População: pacientes com LC do Novo Mundo; Intervenção: miltefosina; Comparação: antimoniato de meglumina; Desfechos: taxas de cura em vários pontos de seguimento, falha do tratamento e eventos adversos; Tipo de estudo: ensaios clínicos randomizados (ECRs).

Dois revisores (A.C.P.V. e F.C.L.) selecionaram independentemente os artigos para inclusão, resolvendo quaisquer discrepâncias por consenso. A inclusão nesta revisão sistemática foi restrita a estudos que atendessem a todos os seguintes critérios de elegibilidade: 1) ECRs controlados; 2) estudos *in vivo*; 3) estudos em humanos; e 4) comparações diretas entre miltefosina e antimoniato de meglumina para o tratamento da LC do Novo Mundo. Os critérios de exclusão incluíram: 1) artigos de revisão, relatos de caso, séries de casos, estudos observacionais e ensaios clínicos não randomizados; 2) estudos que não especificaram explicitamente o antimoniato de meglumina como o antimonial pentavalente utilizado; 3) ensaios clínicos não publicados ou incompletos; 4) estudos *in vitro*; 5) estudos que não compararam diretamente a miltefosina ao antimoniato de meglumina; 6) estudos sobre LC do Velho Mundo; e 7) publicações duplicadas.

Estratégia de busca e extração de dados

Foi realizada busca sistemática nas bases de dados PubMed, Embase, Scopus e Cochrane Library, desde a sua criação

até 1º de novembro de 2024. A estratégia de busca utilizada foi: ("Meglumine Antimoniate" OR "Glucantime" OR "N-Methylglucamine Antimonate") AND ("Miltefosine" OR "hexadecylphosphocholine" OR "Impavido" OR "Miltex") AND ("Cutaneous Leishmaniasis" OR "American cutaneous leishmaniasis" OR "tegumentary leishmaniasis" OR CL OR ACL OR "skin" OR "dermal leishmaniasis").

Após a remoção de duplicatas, os títulos e resumos dos estudos restantes foram analisados no Rayyan. Os títulos e resumos dos estudos foram revisados com base nos critérios de elegibilidade. Posteriormente, os artigos selecionados foram submetidos a exame minucioso por meio da leitura do texto completo. Esses processos de triagem foram realizados independentemente por dois revisores (A.C.P.V. e F.C.L.) para minimizar o viés. As divergências foram resolvidas por discussão e consenso entre os dois revisores.

Dois autores (A.C.P.V. e F.C.L.) extraíram os dados independentemente para obter as seguintes informações de cada estudo: 1) características do estudo: nome dos autores, ano de publicação, país de origem, espécie de parasita, critérios de inclusão, número de pacientes, idade dos pacientes, seguimento, intervenções; 2) desfechos: taxas de cura em um, dois, três, quatro, seis e 12 meses, falha de cura em seis meses, taxas de cura em dois, três e seis meses em infecções por *L. braziliensis*, vômitos, náuseas, dor abdominal e diarreia, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), artralgia, febre e cefaleia. Outros efeitos adversos, como alterações cardíacas e renais, não foram avaliados em virtude da insuficiência de dados nos estudos incluídos para permitir análise estatística. Discrepâncias na extração de dados foram resolvidas por consenso.

Avaliação da qualidade

Dois autores (A.C.P.V. e F.C.L.) avaliaram a qualidade dos estudos incluídos. Conforme sugerido pela Cochrane, o risco de viés foi avaliado utilizando a ferramenta de risco de viés da Cochrane para ensaios randomizados (RoB-2).²⁰ Os estudos incluídos nesta metanálise foram classificados como tendo baixo risco de viés e algumas preocupações quanto ao risco de viés. Além disso, a qualidade geral das evidências foi avaliada seguindo as diretrizes *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE).²¹ Os estudos foram categorizados como tendo evidências de qualidade muito baixa, baixa, moderada ou alta, com base em considerações como risco de viés, inconsistência dos resultados, imprecisão, viés de publicação e magnitude dos efeitos do tratamento.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o *software* estatístico R versão 4.5.0 (R Foundation for Statistical Computing). Os seguintes pacotes foram utilizados: "metaprop", "metafor", "dmetar", "ggplot2" e "meta". Os desfechos foram avaliados utilizando proporções com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). De acordo com as recomendações da Cochrane, um modelo de efeitos aleatórios foi utilizado para todos os desfechos, considerando a variabilidade entre os estudos. O teste Q de Cochrane e a estatística I² foram realizados para quantificar a heterogeneidade. Os

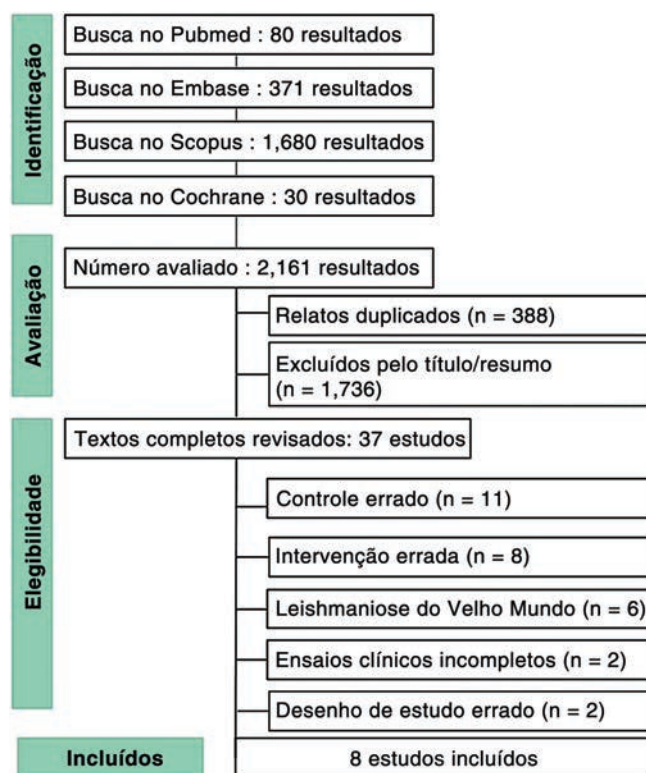


Figura 1 Diagrama de fluxo de busca PRISMA.

endpoints foram considerados com baixa heterogeneidade se $I^2 < 25\%$. Para minimizar a heterogeneidade e detectar outliers, foi realizada análise de sensibilidade utilizando o método *leave-one-out*. Adicionalmente, gráficos de Baujat foram gerados para os desfechos que apresentaram heterogeneidade moderada a alta ($I^2 > 25\%$) para identificar os estudos que mais contribuíram para a heterogeneidade e influência.

Resultados

Seleção de estudos

Como ilustrado na figura 1, a busca identificou 2.161 resultados: 80 do PubMed, 371 do Embase, 1.680 do Scopus e 30 da Cochrane Library. Desses, 388 foram identificados como duplicados e 1.736 foram excluídos com base no título e/ou resumo por não atenderem aos critérios de inclusão. Posteriormente, 37 estudos foram submetidos à revisão completa do texto, dos quais oito ECRs atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta revisão sistemática. Foram incluídos 898 pacientes, dos quais 396 foram tratados com antimonial de meglumina e 502 com miltefosina.^{22–29}

Análise conjunta de todos os estudos

A presente análise incluiu oito ECRs que avaliaram a eficácia do antimonial de meglumina e da miltefosina para o tratamento da LC. Os participantes tinham entre 0 e 65 anos, todos com diagnóstico confirmado de LC. A espécie de parasita mais frequentemente identificada foi *L. braziliensis*. Os

períodos de seguimento variaram de um a 12 meses, com a maioria dos estudos relatando os resultados em três e seis meses após o tratamento.^{22–29} As características dos estudos estão detalhadas na tabela 1.^{22–29}

Resultados de eficácia ao longo do tempo

Em relação aos resultados de eficácia, não foi observada diferença significativa entre os grupos nas taxas de cura em um mês (RR = 1,20; IC 95%: 0,86–1,69; $p = 0,283$; $I^2 = 77,3\%$; fig. suplementar 1). Esta metanálise incluiu dois estudos com um total de 144 pacientes (73 tratados com miltefosina e 44 tratados com antimonial de meglumina).^{22,28} Embora um estudo tenha demonstrado benefício significativo com a miltefosina (RR = 1,41; IC 95%: 1,17–1,71),²⁸ o efeito geral não foi estatisticamente significativo em virtude da heterogeneidade considerável ($Q_{i^2} = 4,40$; $p = 0,0359$). A análise do gráfico de Baujat está disponível no Material Suplementar (fig. suplementar 2). A certeza da evidência para esse desfecho foi muito baixa em virtude da inconsistência e da grave imprecisão (fig. 2).

Essa tendência mudou notavelmente aos dois meses, quando a miltefosina demonstrou taxa de cura estatisticamente significativa maior em comparação com o antimonial de meglumina (RR = 0,83; IC 95%: 0,71–0,98; $p = 0,024$; $I^2 = 0\%$; fig. 3A). Com base em dois estudos que abrangem 161 pacientes (105 tratados com miltefosina e 56 com antimonial de meglumina),^{23,27} esse efeito foi consistente entre os ensaios, sem indicação de heterogeneidade ($Q_{i^2} = 1,60$; $p = 0,6596$), reforçando a robustez do achado. Resultados consistentes entre os estudos e intervalos de confiança estreitos sustentaram alta classificação de certeza para esse desfecho (fig. 2).

Aos três meses, a miltefosina continuou a mostrar vantagem numérica, embora a diferença não tenha atingido significância estatística (RR = 0,89; IC 95%: 0,67–1,19; $p = 0,443$; $I^2 = 79,9\%$; fig. 3B). Essa análise incluiu quatro estudos com um total de 345 pacientes, dos quais 155 receberam miltefosina e 134 receberam antimonial de meglumina.^{24,25,27,29} As análises de sensibilidade *leave-one-out* demonstraram alterações mínimas no tamanho do efeito agrupado. A heterogeneidade diminuiu mais quando o estudo de Machado et al., 2021 foi excluído ($I^2 = 57\%$).²⁶ A análise do gráfico de Baujat indicou que o estudo de Velez et al. contribuiu mais para a heterogeneidade e para a influência na estimativa do efeito geral, seguidos por Machado et al. (figs. suplementares 3 e 4).^{24,29} A certeza da evidência foi classificada como moderada em virtude da imprecisão e inconsistência (fig. 2).

Aos quatro meses, as taxas de cura permaneceram comparáveis entre os grupos (RR = 0,95; IC 95%: 0,79–1,13; $p = 0,553$; $I^2 = 12,5\%$; fig. suplementar 5). Essa análise incluiu dois estudos com um total de 155 pacientes, 101 tratados com miltefosina e 54 com antimonial de meglumina. Ambos os estudos relataram resultados consistentes e a heterogeneidade foi baixa ($Q_{i^2} = 1,14$; $p = 0,2851$).^{22,27} Apesar da baixa heterogeneidade, o intervalo de confiança cruzou a linha de nenhum efeito, levando à classificação de certeza moderada com uma redução de grau devido à imprecisão (fig. 2).

Tabela 1 Características basais dos estudos incluídos

Estudo, ano	Desenho do estudo	Espécie de Parasita	Crterios de incluso	Nº de Pacientes MF/AM	Faixa etária (anos)	Seguimento	Intervenes
Chrusciak Talhari et al., 2011 ²²	ECR	<i>L. guyanensis</i> <i>L. braziliensis</i> <i>L. lainsoni</i>	1 a 5 leses, 1 ulcerada, < 3 meses, amastigotas de Leishmania na biopsia, sem tratamento prvio	56/28	2-65	6 e 12 m	AM: IV 20mg (13-65 anos) ou 15mg (2-12 anos) durante 20 dias (mximo de 3 ampolas/dia) MF: Administrao oral de 2,5 mg/kg diariamente durante 28 dias
Machado et al., 2010 ²³	ECR	<i>L. braziliensis</i>	Úlcera tpica, teste de Montenegro positivo, em rea endmica; idade 2-65 anos; at 5 úlceras, 2 regies; 10-50 mm; < 90 dias desde a primeira lcera.	60/30	4-65	2 s, 1, 2, 4 e 6 m	AM: IV 20mg SbV/kg/dia durante 20 dias (mximo de 3 ampolas ou 1.215 mg SbV/dia)
Machado et al., 2021 ²⁴	ECR	<i>L. braziliensis</i>	Idade entre 18 e 65 anos, 1 a 3 úlceras (10 a 50 mm), menos de 90 dias desde o incio	47/45	4-65	2 e 6 m	MF: Administrao oral de 2,5 mg/kg de peso corporal (mximo de 150 mg) diariamente durante 28 dias AM: IV 20mg SbV/kg/dia durante 20 dias
Mendes et al., 2020 ²⁵	ECR	<i>L. guyanensis</i> <i>L. braziliensis</i> <i>L. naiffi</i>	Idade entre 18 e 65 anos, 1 a 5 úlceras (10 a 50 mm), durao da doena de 30 a 90 dias, sem tratamento prvio	50/50	27-50	2, 3 e 6 m	MF: Administrao oral de 2,5 mg/kg de peso corporal (mximo de 150 mg) diariamente durante 28 dias + placebo AM: IV 20mg SbV/kg/dia durante 20 dias
Rubiano et al., 2012 ²⁶	ECR	<i>L. panamensis</i> / <i>guyanensis</i>	LC confirmada parasitologicamente	58/58	2-12	6 m	MF: Administrao oral de 2,5 mg/kg de peso corporal (mximo de 150 mg) diariamente durante 28 dias + placebo AM: (81 mg Sb/mL) 20mg Sb/kg/dia IM durante 20 dias MF: 10 mg/cpsula, 1,5-2,5 mg/kg/dia por via oral durante 28 dias, divididos em 2-3 doses
Soto et al., 2007 ²⁷	ECR	<i>L. braziliensis</i>	ND	45/26	ND	2,4 e 6 m	AM: IM por 28 dias MF: Oral por 28 dias
Soto et al., 2008 ²⁸	ECR	<i>L. braziliensis</i>	Úlcera positiva para <i>leishmania</i> (Giemsa), 12+, sem LM, sem tratamento nos ltimos seis meses, sem comorbidades significantes	41/16	≥ 12	1, 3, 6 e 12 m	AM: IM 20 mg/kg/d por 20 dias
Vlez et al., 2010 ²⁹	ECR	<i>L. (V.) panamensis</i> / <i>braziliensis</i>	Leishmaniose confirmada; sem tratamento em seis semanas; funes renal, hepática e hematológica normais	145/143	19-38	6 m	MF: Via oral, 2,5 mg/kg/dia por 28 dias AM: IM 20 mg/kg/dia por 20 dias
MF: A cpsula de 50 mg foi tomada trs vezes ao dia por 28 dias							

ECR, ensaio clnico randomizado; ND; no disponvel; LC, leishmaniose cutnea; LM, leishmaniose mucosa; AM, antimonio de meglumina; MF, miltefosina; ± mdia ou mediana; IV, intravenoso; IM, intramuscular.

Autor(es)
Questão: antimoníato de meglumina comparado à miltefosina para leishmaniose cutânea do Novo
Contexto
Bibliografia

Bibliografia			Avaliação de certeza				Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
No de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações	Antimoniato de meglumina	Miltefosina	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Taxa de cura (seguimento: 1 mês)												
2	ensaios randomizados	não grave	muito grave ^a	não grave	grave ^b	nenhum	37/44 (84.1%)	73/100 (73.0%)	RR 1,20 (0,86 a 1,69)	146 a mais por 1.000 (de 102 a menos a 504 a mais)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	IMPORTANTE
Taxa de cura (seguimento: 2 meses)												
4	ensaios randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	80/134 (59.7%)	155/211 (73.5%)	RR 0,83 (0,71 a 0,98)	125 a menos por 1.000 (de 213 a menos a 15 a menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Taxa de cura (seguimento: 3 meses)												
4	ensaios randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	174/254 (68.5%)	207/285 (72.6%)	RR 0,89 (0,67 a 1,19)	80 a menos por 1.000 (de 240 a menos a 138 a mais)	⊕⊕⊕○ Moderada ^c	IMPORTANTE
Taxa de cura (seguimento: 4 meses)												
2	ensaios randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	39/54 (72.2%)	80/101 (79.2%)	RR 0,79 (0,66 a 0,95)	166 a menos por 1.000 (de 269 a menos a 40 a menos)	⊕⊕⊕○ Moderada ^d	IMPORTANTE
Taxa de cura (seguimento: 6 meses)												
8	ensaios randomizados	não grave	grave ^e	não grave	grave ^b	nenhum	257/396 (64.9%)	360/502 (71.7%)	RR 0,89 (0,74 a 1,06)	79 a menos por 1.000 (de 186 a menos a 43 a mais)	⊕⊕○○ Baixa ^{b,e}	CRÍTICO
Taxa de cura (seguimento: 12 meses)												
2	ensaios randomizados	não grave	grave ^b	não grave	grave ^a	nenhum	32/45 (71.1%)	77/97 (79.4%)	RR 0,95 (0,71 a 1,29)	40 a menos por 1.000 (de 230 a menos a 230 a mais)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	CRÍTICO
Taxa de cura L. braziliensis (seguimento: 6 meses)												
5	ensaios randomizados	não grave	grave ^e	não grave	grave ^b	nenhum	108/169 (63.9%)	179/244 (73.4%)	RR 0,93 (0,71 a 1,23)	51 a menos por 1.000 (de 213 a menos a 169 a mais)	⊕⊕○○ Baixa ^{b,e}	CRÍTICO
Falha de cura (seguimento: 6 meses)												
5	ensaios randomizados	não grave	grave ^e	não grave	muito grave ^b	nenhum	64/275 (23.3%)	85/360 (23.6%)	RR 1,23 (0,63 a 2,40)	54 a mais por 1.000 (de 87 a menos a 331 a mais)	⊕○○○ Muito baixa ^{b,e}	CRÍTICO

IC: intervalo de confiança; RR: razão de risco

Explicações

- Alta heterogeneidade entre os estudos incluídos
- Essa decisão foi baseada nos amplos intervalos de confiança observados, que incluíam tanto benefício quanto dano potenciais
- Rebaixado um nível por imprecisão em virtude de intervalo de confiança que inclui o efeito nulo e não confirma benefício clínico definitivo
- Rebaixado um nível por imprecisão em virtude de intervalo de confiança que inclui tanto benefício quanto dano potenciais, sem diferença estatisticamente significante entre os grupos
- Heterogeneidade moderada foi observada entre os estudos incluídos

Figura 2 Avaliação GRADE – resultados de eficácia.

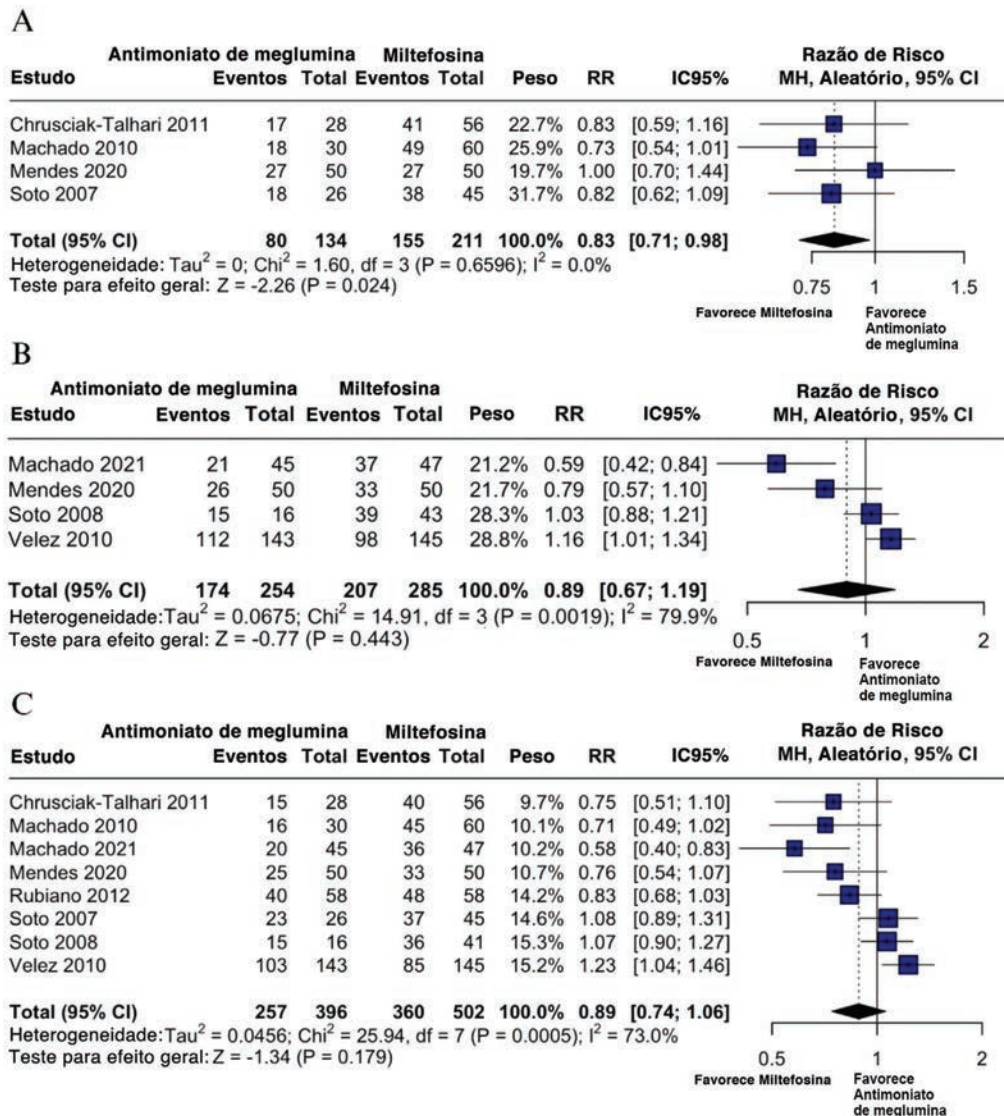


Figura 3 (A) Taxas de cura dois meses após o tratamento. (B) Taxas de cura três meses após o tratamento. (C) Taxas de cura seis meses após o tratamento.

Aos seis meses, não foi encontrada diferença significativa nas taxas de cura em longo prazo, embora tenha havido uma ligeira vantagem para a miltefosina ($RR = 0,89$; $IC\ 95\%: 0,74-1,06$; $p = 0,179$; $I^2 = 73\%$; fig. 3C). Essa análise incluiu oito estudos, totalizando 898 pacientes, dos quais 502 foram tratados com miltefosina e 396 com antimoniato de meglumina.²²⁻²⁹ As análises *leave-one-out* revelaram variabilidade moderada nas estimativas de efeito (intervalo de $RR: 0,81-1,03$). A exclusão do estudo de Velez et al. reduziu a heterogeneidade, embora a interpretação geral tenha permanecido inalterada. A análise do gráfico de Baujat identificou novamente Velez et al. como tendo a maior contribuição tanto para a heterogeneidade quanto para a influência no efeito agrupado geral, seguido por Machado et al. (figs. suplementares 6 e 7).^{24,29} Apesar dessas influências, o resultado geral foi estável. A certeza da evidência foi baixa (fig. 2).

Aos 12 meses, não foi observada diferença estatisticamente significativa nas taxas de cura entre os tratamentos

($RR = 0,95$; $IC\ 95\%: 0,71-1,29$; $p = 0,755$; $I^2 = 59,9\%$; fig. suplementar 8). Essa análise foi baseada em dois estudos que incluíram 142 pacientes, dos quais 97 foram tratados com miltefosina e 45 com antimoniato de meglumina.^{22,28} A análise do gráfico de Baujat está disponível no material suplementar (fig. suplementar 9). A certeza da evidência foi baixa, em virtude dos amplos intervalos de confiança observados e a heterogeneidade observada entre os estudos incluídos (fig. 2).

Leishmania braziliensis

Para investigar melhor as possíveis diferenças entre subgrupos, a eficácia aos dois, três e seis meses também foi avaliada especificamente em pacientes infectados com *L. braziliensis*.

Aos dois meses, a miltefosina demonstrou taxas de cura significativamente maiores em comparação com o antimoniato de meglumina ($RR = 0,78$; $IC\ 95\%: 0,63-0,96$; $p = 0,022$;

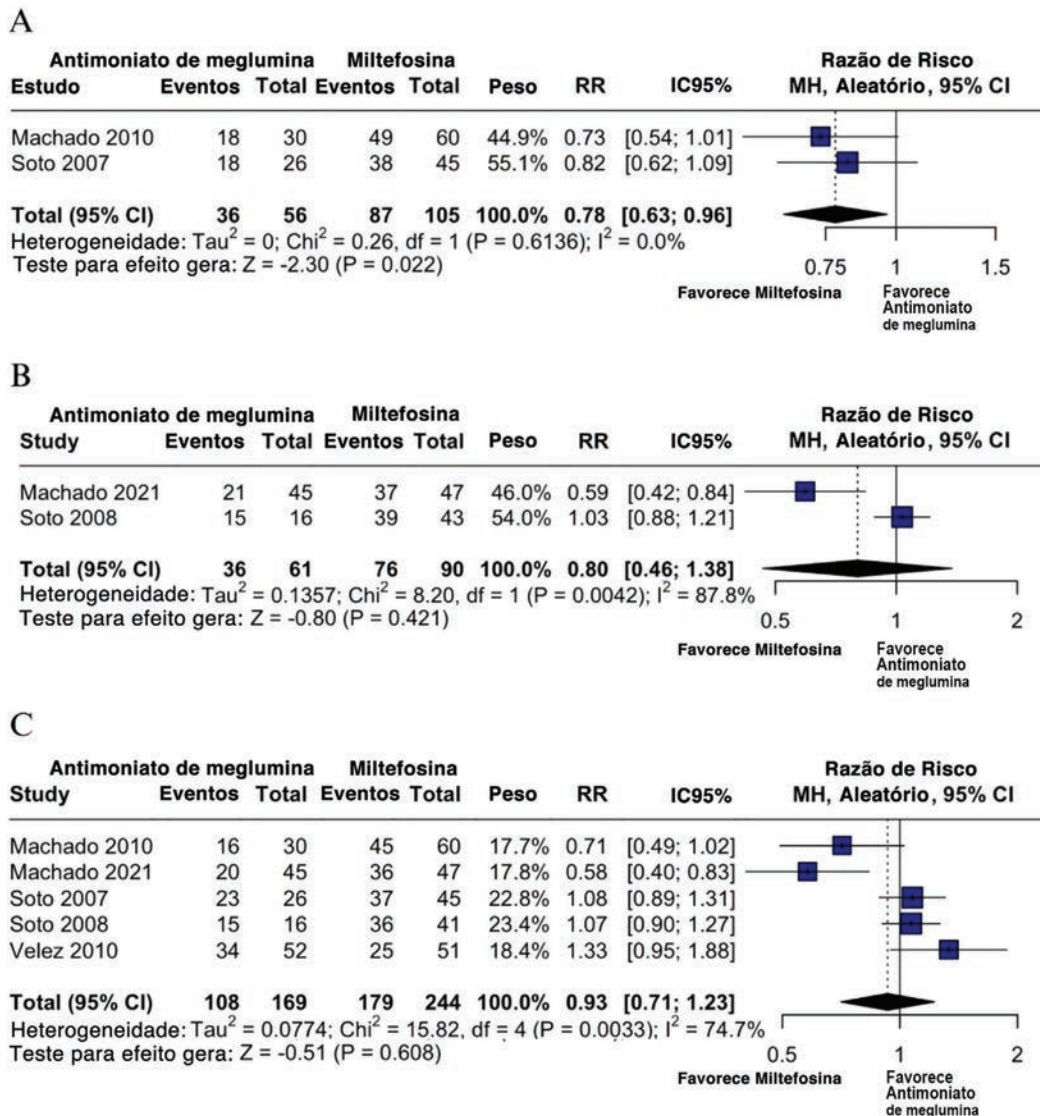


Figura 4 (A) Taxas de cura dois meses após o tratamento em infecções por *L. braziliensis*. (B) Taxas de cura três meses após o tratamento em infecções por *L. braziliensis*. (C) Taxas de cura seis meses após o tratamento em infecções por *L. braziliensis*.

$I^2 = 0\%$; fig. 4A), com resultados consistentes entre os estudos e sem heterogeneidade. Essa análise foi baseada em dois estudos que abrangeram 161 pacientes (105 tratados com miltefosina e 56 com antimoniato de meglumina).^{23,27}

Aos três meses, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa (RR=0,80; IC 95%: 0,46–1,38; $p=0,421$; $I^2 = 87,8\%$; fig. 4B). Essa análise incluiu dois estudos com um total de 151 pacientes – 90 tratados com miltefosina e 61 com antimoniato de meglumina.^{24,28} A análise de Baujat indicou inconsistência principalmente devido a Machado et al. (fig. suplementar 10).²⁴

Aos seis meses, não foi observada diferença estatisticamente significativa nas taxas de cura entre miltefosina e antimoniato de meglumina (RR=0,93; IC 95%: 0,71–1,23; $p=0,608$; $I^2 = 74,7\%$; fig. 4C). Essa análise incluiu cinco estudos com 413 pacientes, dos quais 244 foram tratados com miltefosina e 169 com antimoniato de meglumina.^{23,24,27–29} A análise de sensibilidade *leave-one-out* mostrou que a heterogeneidade diminuiu mais quando o estudo de Machado

et al. foi excluído ($I^2 = 52,7\%$), sugerindo que contribuiu significativamente para a heterogeneidade. De modo consistente, o gráfico de Baujat indicou que Machado et al. e Velez et al. foram os principais contribuintes para a heterogeneidade quanto para a influência no resultado agrupado (figs. suplementares 11 e 12).^{24,29}

Falha de cura em seis meses

A falha de cura em seis meses também foi avaliada como desfecho complementar de eficácia. Na análise agrupada, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre a miltefosina e o antimoniato de meglumina (RR=1,23; IC 95%: 0,63–2,40; $p=0,550$; $I^2 = 80,7\%$; fig. 5). Essa análise incluiu cinco estudos abrangendo 635 pacientes, dos quais 360 foram tratados com miltefosina e 275 com antimoniato de meglumina.^{22,23,26,28,29} A análise de *leave-one-out* confirmou a instabilidade da estimativa agrupada, com apenas a remoção do estudo de Velez et al. reduzindo significante-

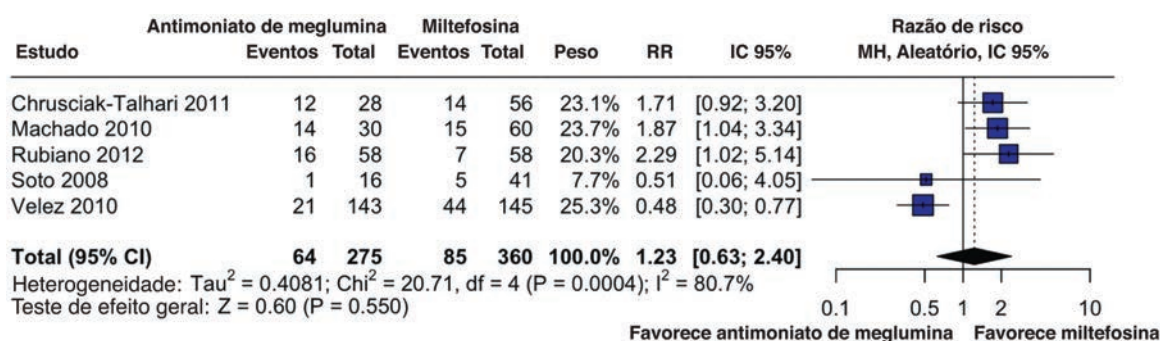


Figura 5 Falha na cura após seis meses.

mente a heterogeneidade ($I^2 = 0\%$) e alterando o resultado em favor do antimoniato de meglumina ($RR = 1,81$; IC 95%: 1,25–2,63), sugerindo que esse estudo influenciou substancialmente o efeito geral. A análise do gráfico de Baujat identificou novamente o estudo de Velez et al. como tendo a maior contribuição tanto para a heterogeneidade quanto para a influência no efeito agrupado geral (figs. suplementares 13 e 14).²⁹ A certeza da evidência foi muito baixa (fig. 2).

Desfechos de segurança

Eventos adversos gastrointestinais foram consistentemente mais frequentes no grupo da miltefosina. Vômitos e náuseas foram avaliados em quatro estudos envolvendo 552 pacientes, demonstrando riscos significativamente menores com o antimoniato de meglumina: vômitos ($RR = 0,17$; IC 95%: 0,06–0,45; $p < 0,001$; $I^2 = 47,8\%$; fig. 6A) e náuseas ($RR = 0,38$; IC 95%: 0,24–0,60; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$; fig. 6B).^{22,23,26,29} Dor abdominal foi avaliada em três estudos, incluindo 464 pacientes, e também ocorreu significativamente menos frequentemente com antimoniato de meglumina ($RR = 0,33$; IC 95%: 0,13–0,86; $p = 0,023$; $I^2 = 23,8\%$; fig. suplementar 15).^{23,26,29} Diarreia foi avaliada em quatro estudos com 552 pacientes e, embora mais frequente com miltefosina, a diferença não foi estatisticamente significativa ($RR = 0,43$; IC 95%: 0,18–1,07; $p = 0,070$; $I^2 = 0\%$; fig. suplementar 16).^{22,23,26,29} A certeza da evidência para vômito foi classificada como moderada em virtude da inconsistência (fig. suplementar 17).

Em contraste, os eventos adversos hepáticos foram mais comuns com o antimoniato de meglumina, com taxas significativamente mais elevadas de elevação de ALT ($RR = 2,31$; IC 95%: 1,24–4,29; $p = 0,008$; $I^2 = 0\%$; fig. suplementar 18) e AST ($RR = 2,77$; IC 95%: 1,39–5,52; $p = 0,004$; $I^2 = 0\%$; fig. suplementar 19), favorecendo a miltefosina. Esses achados foram baseados em dois estudos que incluíram 374 pacientes – 186 tratados com miltefosina e 188 com antimoniato de meglumina.^{26,29}

Da mesma maneira, os sintomas musculoesqueléticos e sistêmicos também foram mais frequentes com o antimoniato de meglumina. Artralgia foi avaliada em três estudos envolvendo 438 pacientes e ocorreu significativamente menos frequentemente no grupo da miltefosina ($RR = 10,08$; IC 95%: 2,36–43,12; $p = 0,002$; $I^2 = 38,0\%$; fig. 6C).^{22,23,29} A febre foi avaliada em três estudos incluindo 464 pacien-

tes e também apresentou risco significativamente menor com a miltefosina ($RR = 2,98$; IC 95%: 1,53–5,80; $p = 0,001$; $I^2 = 37,3\%$; fig. suplementar 20).^{23,26,29} Cefaleia foi avaliada em dois estudos com um total de 204 pacientes e apresentou tendência não significativa na mesma direção ($RR = 1,57$; IC 95%: 0,94–2,63; $p = 0,086$; $I^2 = 0\%$; fig. suplementar 21).^{23,26} Artralgia e febre foram ambas classificadas como de alta certeza de evidência (fig. suplementar 17).

As análises de sensibilidade *leave-one-out* e Baujat para vômitos, artralgia e febre são apresentadas no material suplementar (figs. suplementares 22–27).

Avaliação de qualidade e evidências

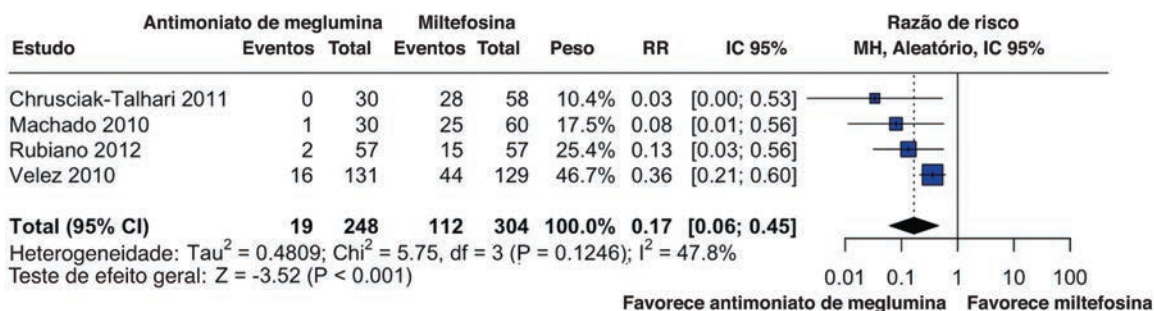
As avaliações individuais dos ECRs utilizando a ferramenta RoB-2 são ilustradas na figura 7. No geral, a maioria dos estudos foi classificada como tendo “algumas preocupações”, principalmente pelo viés na seleção do resultado relatado, já que a maioria dos estudos não forneceu protocolo de ensaio ou plano de análise estatística.

Discussão

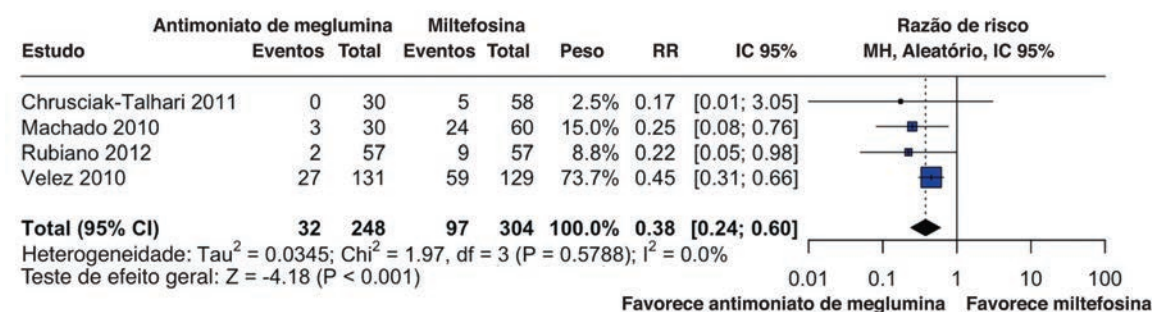
Esta metanálise comparou a eficácia e a toxicidade do antimoniato de meglumina e da miltefosina para LC, incluindo 903 pacientes. Os principais achados foram: 1) a miltefosina demonstrou taxas de cura superiores em dois meses, com efeitos consistentes entre os estudos e alta certeza de evidência; 2) não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes em um, três, quatro, seis ou 12 meses, embora a miltefosina tenha apresentado ligeira vantagem numérica em três e seis meses; 3) em pacientes infectados com *L. braziliensis*, a miltefosina apresentou taxas de cura significativamente maiores em dois meses. No entanto, não foram observadas diferenças significantes em três ou seis meses; 4) a miltefosina foi associada a mais eventos adversos gastrointestinais (p. ex., náuseas, vômitos), enquanto o antimoniato de meglumina apresentou maiores taxas de elevação de enzimas hepáticas, artralgia e febre. Esses achados sugerem que, embora a miltefosina ofereça algumas vantagens de eficácia e menos efeitos colaterais sistêmicos, sua toxicidade gastrointestinal e potencial de recidiva devem ser cuidadosamente considerados.

Para contextualizar esses achados, é importante revisar o contexto terapêutico. A miltefosina é recomendada em áreas endêmicas onde alternativas injetáveis, como antimoniais pentavalentes, anfotericina B lipossomal e paro-

A



B



C

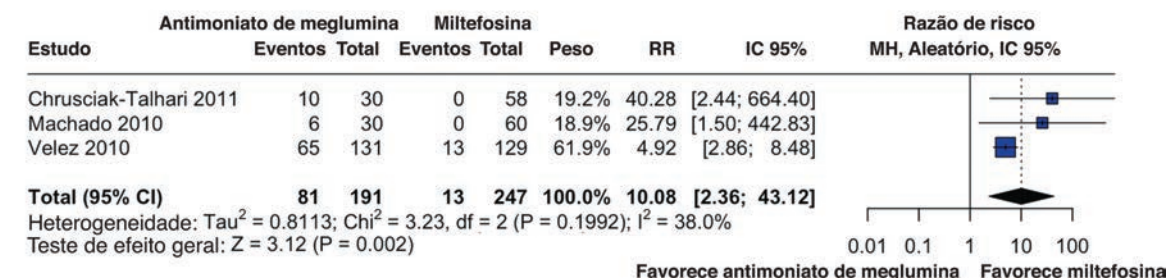


Figura 6 (A) Vômito. (B) Náusea. (C) Artralgia.

momicina, apresentam limitações. Apesar de sua eficácia comprovada, a miltefosina possui contraindicações importantes, incluindo a rigorosa evitação durante a gravidez em virtude da teratogenicidade e de sua persistência prolongada no organismo. Também é contraindicada em pacientes com insuficiência renal ou hepática grave.^{30,31}

Da mesma maneira, o antimoniato de meglumina requer consideração cuidadosa. Normalmente administrado por via intravenosa ou intramuscular durante período de tratamento semelhante ao da miltefosina, exige uso cauteloso em pacientes com condições cardíacas, hepáticas ou renais preexistentes em virtude de riscos como intolerância ao antimônio e arritmias. Assim como a miltefosina, seu uso é contraindicado durante a gravidez e recomenda-se cautela durante a amamentação, apesar dos dados clínicos limitados.³²

Os presentes resultados agrupados mostraram eficácia inicial superior da miltefosina, particularmente no seguimento de dois meses, alinhando-se com os achados de ECRs

anteriores. Em um estudo, 81,7% dos pacientes que receberam miltefosina alcançaram a cura da lesão em dois meses, em comparação com 60% no grupo do antimoniato de meglumina.²³ Do mesmo modo, outro ECR relatou taxas de cura aparente de 73,2% para miltefosina versus 60,7% para antimoniato de meglumina no mesmo ponto de tempo.²² Esses achados ressaltam a vantagem da miltefosina em promover resposta terapêutica mais rápida em comparação com as terapias antimoniais tradicionais.

Entretanto, embora a miltefosina demonstre benefícios de eficácia inicial, as diferenças nas taxas de cura entre a miltefosina e o antimoniato de meglumina tendem a diminuir com o tempo. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada em três, quatro, seis ou 12 meses após o tratamento, embora a miltefosina tenha mantido consistentemente ligeira vantagem numérica em três e seis meses. Apoiando essas observações, um estudo sobre LC do Velho Mundo e do Novo Mundo, realizado por Iranpour et al., descobriu que a miltefosina foi mais eficaz do que

	Domínios de risco de viés					
	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Estudo						
Chrusciak-Talhari 2011	+	+	+	+	-	-
Machado 2010	+	+	+	+	+	-
Machado 2021	+	+	+	+	+	+
Mendes 2020	+	+	+	+	+	+
Rubiano 2012	+	+	+	-	-	-
Soto 2007	-	+	+	-	-	-
Soto 2008	+	+	+	+	-	-
Velez 2010	+	+	-	+	-	-

Domínios
D1: Viés decorrente do processo de randomização
D2: Viés decorrente de desvios da intervenção pretendida
D3: Viés decorrente de dados de desfecho faltantes
D4: Viés na medida do desfecho
D5: Viés na seleção do resultado relatado

Julgamento
- Algumas preocupações
+ Baixo

Figura 7 Avaliação do risco de viés dos estudos controlados randomizados incluídos.

o antimoníato de meglumina no seguimento de três meses, particularmente quando um estudo com alta relevância foi excluído das análises de sensibilidade. No seguimento de seis meses, as análises agrupadas não revelaram diferença significativa na eficácia entre os dois tratamentos.¹⁴

Em infecções por *L. braziliensis*, a miltefosina alcançou taxas de cura significativamente maiores em dois meses, mas essa vantagem não foi mantida em seguimentos posteriores. Embora a miltefosina promova cicatrização inicial mais rápida, sua eficácia em longo prazo parece comparável à do antimoníato de meglumina. Achados semelhantes foram relatados por Soto et al. em 2007, que também avaliaram infecções por *L. braziliensis*. Em seu estudo, a miltefosina alcançou taxas de cura mais altas do que o antimoníato de meglumina em dois meses. Entretanto, aos quatro e seis meses, as taxas de cura entre os dois tratamentos tornaram-se comparáveis, com o antimoníato de meglumina superando ligeiramente a miltefosina em momentos posteriores.²⁸ Esse padrão reforça ainda mais a observação de que o benefício inicial da miltefosina diminui com o tempo.

Embora taxas de cura em dois meses tenham sido relatadas em ensaios clínicos, elas refletem a resposta inicial ao tratamento, e não a cura definitiva. Olliaro et al., em um guia metodológico para ensaios clínicos em LC, propõem uma estrutura padronizada na qual os resultados são avaliados em três momentos-chave: seis a nove semanas para resposta inicial, três meses para cura inicial e seis a 12 meses para cura definitiva – esta última, crucial para detectar recidivas tardias e garantir a eficácia em longo prazo.³³ Complementando isso, a OMS considera a ausência de recidiva clínica em seis meses indicador confiável de cura sustentada, uma vez que as recidivas podem ocorrer vários meses após a cicatrização inicial da lesão.³⁴ Portanto, embora as taxas de cura em dois meses forneçam informações clinicamente relevantes sobre a resolução inicial das lesões, elas não devem ser interpretadas como evidência definitiva de

cura parasitológica. Um seguimento mais longo, preferencialmente de até seis ou 12 meses, é essencial para a avaliação confiável da eficácia.³⁴

Em termos de taxas de falha, a presente análise não mostrou diferença estatisticamente significativa na falha de cura em seis meses. Entretanto, a análise revelou heterogeneidade e sensibilidade consideráveis da estimativa agrupada, em grande parte pela influência de um único estudo. Quando esse estudo foi excluído na análise de sensibilidade, os resultados mudaram a favor do antimoníato de meglumina, sugerindo que a eficácia a longo prazo da miltefosina pode ser menos consistente em certos contextos. Preocupações semelhantes foram levantadas em estudos anteriores. Um estudo piloto relatou que, embora todos os pacientes tenham apresentado melhora clínica inicial após um ciclo de 28 dias de miltefosina, apenas 48,7% alcançaram a cura completa em seis meses, com taxa de recidiva de 32,3%.³⁵ Esses achados estão alinhados com a tendência observada na presente metanálise, destacando as limitações potenciais da miltefosina na manutenção de resultados a longo prazo, apesar de sua eficácia inicial. Não obstante, outros estudos relataram resultados contrastantes. Um estudo de coorte separado observou que os antimoníais pentavalentes estavam associados a taxas de recidiva mais altas do que a miltefosina.³⁶ Essas discrepâncias enfatizam a necessidade de mais estudos de alta qualidade para compreender melhor os fatores que afetam o sucesso do tratamento a longo prazo e a recidiva.

Os perfis de segurança também diferiram entre os tratamentos. O antimoníato de meglumina foi associado a maior incidência de eventos adversos sistêmicos e musculoesqueléticos, incluindo taxas significativamente maiores de artralgia e febre, ambas apoiadas por evidências de alta certeza, bem como elevações nas enzimas hepáticas (ALT e AST). Da mesma maneira, estudos sobre o tratamento sistêmico com antimoníato de meglumina destacaram seu amplo espectro de efeitos colaterais, que variam de sintomas

leves, como dor muscular e articular, distúrbios gastrintestinais, fadiga, febre e reações cutâneas, a complicações graves e potencialmente fatais, como anormalidades cardiovasculares e disfunção hepática ou pancreática.^{2,37} O presente estudo também descobriu que a miltefosina estava ligada a maior incidência de problemas gastrintestinais, particularmente náuseas e vômitos, sendo consistente com uma metanálise sobre intervenções para LC e mucocutânea, que relatou taxas mais altas de náuseas e vômitos com miltefosina em comparação com o antimoníato de meglumina.¹⁶

Além da eficácia e segurança, o custo e a acessibilidade também são considerações críticas. Um estudo recente comparou os custos do antimoníato de meglumina e da miltefosina com a terapia diretamente observada pelo cuidador. O estudo constatou que a miltefosina é mais custo-efetiva para os pacientes e para a sociedade em virtude dos menores custos de viagem e hospedagem em comparação com o antimoníato de meglumina. O estudo concluiu que a miltefosina representa economia de custos para os pacientes e para a sociedade, com aumento mínimo nas despesas governamentais.³⁸ Dada a eficácia e segurança iniciais da miltefosina, esses benefícios em termos de custo justificam fortemente seu uso mais amplo, especialmente em áreas com recursos limitados, onde o acesso ao tratamento é um desafio.

Esta metanálise apresenta vários pontos fortes importantes. Inclui oito ECRs conduzidos em diversas regiões da América Latina, com foco exclusivo na LC do Novo Mundo para garantir relevância geográfica e clínica. A metodologia seguiu rigorosamente as diretrizes PRISMA, garantindo processo de seleção e avaliação transparente e rigoroso. O risco de viés foi avaliado sistematicamente usando a ferramenta Cochrane RoB-2, e a certeza da evidência foi avaliada com a abordagem GRADE. Para lidar com a variabilidade e fortalecer a robustez das descobertas, análises de sensibilidade *leave-one-out* e gráficos de Baujat foram empregados para identificar fontes de heterogeneidade e avaliar a influência de estudos individuais.

No entanto, algumas limitações devem ser consideradas. Alta heterogeneidade foi observada em certos desfechos, o que pode reduzir a precisão e a generalização das estimativas agrupadas. Diversos estudos apresentaram períodos de seguimento relativamente curtos, o que pode ter subestimado recidivas tardias ou efeitos adversos em longo prazo. Além disso, o pequeno tamanho amostral em algumas comparações limitou o poder de detecção de eventos adversos raros e pode ter contribuído para a imprecisão nos resultados de segurança. Por fim, apesar dos esforços dos autores para padronizar a coleta de dados, variações nos protocolos de tratamento, populações de pacientes e definições de desfecho entre os estudos podem ter influenciado os resultados.

Apesar desses desafios, esta revisão sistemática e metanálise oferece visão abrangente das evidências mais robustas sobre a eficácia e segurança da miltefosina em comparação com o antimoníato de meglumina para o tratamento da LC do Novo Mundo.

Conclusão

Esta revisão sistemática e metanálise demonstra que a miltefosina oferece resposta terapêutica inicial superior em

comparação com o antimoníato de meglumina para a LCA, particularmente aos dois meses. No entanto, essa vantagem diminui com o tempo, com as taxas de cura tornando-se comparáveis em seguimentos posteriores. A miltefosina foi associada a mais efeitos colaterais gastrintestinais, enquanto o antimoníato de meglumina apresentou maior risco de eventos adversos hepáticos e sistêmicos. A certeza da evidência, avaliada pelo sistema GRADE, variou de alta para eficácia inicial e certos desfechos de segurança a muito baixa para eficácia a longo prazo e falha de cura, principalmente por inconsistência e imprecisão entre os estudos. Essa variabilidade limita a confiança nos efeitos sustentados do tratamento ao longo do tempo. Considerando sua eficácia inicial, perfil de segurança e custo-efetividade, a miltefosina continua sendo opção de tratamento valiosa, particularmente em contextos com recursos limitados, nos quais a administração oral é vantajosa. No entanto, a durabilidade inconsistente da cura e os dados limitados a longo prazo destacam a necessidade de mais estudos de alta qualidade com seguimento prolongado.

ORCID ID

Ana Carolina Putini Vieira: 0009-0001-8714-2962
Fernanda Cronemberger Lins: 0009-0008-3350-7787
Arianne Costa Baquião: 0000-0003-3921-9256

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Ana Carolina Putini Vieira: Concepção e planejamento do estudo; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Fernanda Cronemberger Lins: Revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Arianne Costa Baquião: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

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.

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade

Apêndice. Material suplementar

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em doi:10.1016/j.abdp.2026.501253.

Referências

- Shin JY, Lee YB, Cho BK, Park HJ. New world cutaneous leishmaniasis treated with intralesional injection of pentavalent antimony. *Ann Dermatol*. 2013;25:80–3.
- Carvalho SH, Frézard F, Pereira NP, Moura AS, Ramos LMQC, Carvalho GB, et al. American tegumentary leishmaniasis in Brazil: a critical review of the current therapeutic approach with systemic meglumine antimoniate and short-term possibilities for an alternative treatment. *Trop Med Int Health*. 2019;24:380–91.
- Lindner AK, Moreno-Del Castillo MC, Wintel M, Equihua Martinez G, Richter J, Kurth F, et al. American cutaneous leishmaniasis: imported cases in Berlin 2000–2023. *PLoS Negl Trop Dis*. 2024;18:e0012323.
- paho.org. Cutaneous and mucosal leishmaniasis - PAHO/WHO Pan american health organization [Internet]. Pan American Health Organization. Disponível em: <https://www.paho.org/en/topics/leishmaniasis/cutaneous-and-mucosal-leishmaniasis>.
- Centers for Disease Control, Prevention. Leishmaniasis. In: CDC yellow book 2024: health information for international travel [Internet]. 2024 [atualizado em 23 abr. 2025 acesso em 26 ago 2024]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/yellow-book/hcp/travel-associated-infections-diseases/leishmaniasis.html>.
- World Health Organization [Internet]. 2023–2025 [acesso em 27 abr. 2025]. Leishmaniasis. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>.
- Jain S, Madjou S, Agua JFV, Maia-Elkhoury AN, Valadas S, Warusavithana S, et al. Global leishmaniasis surveillance updates 2023: 3 years of the NTD road map. *World Health Organization*. 2024;45:653–69.
- Arevalo J, Ramirez L, Adauí V, Zimic M, Tulliano G, Miranda-Verástegui C, et al. Influence of *Leishmania* (Viannia) species on the response to antimonial treatment in patients with American tegumentary leishmaniasis. *J Infect Dis*. 2007;195:1846–51.
- Lima EB, Porto C, Motta JOC, Sampaio RNR. Treatment of American cutaneous leishmaniasis. *An Bras Dermatol*. 2007;82:111–24.
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Miltefosina para o tratamento da leishmaniose tegumentar [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. 2018 [acesso em 27 abr. 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio_miltefosina_leishmaniose_tegumentar.pdf>.
- Chakravarty J, Sundar S. Drug resistance in leishmaniasis. *J Glob Infect Dis*. 2010;2:167–76.
- Mosimann V, Neumayr A, Paris DH, Blum J. Liposomal amphotericin B treatment of old world cutaneous and mucosal leishmaniasis: a literature review. *Acta Trop*. 2018;182:246–50.
- Almeida-Santos G, Sousa JM, Aguiar AHB, Torres KCS, Coelho AJS, Ferreira AL, et al. Systematic review of treatment failure and clinical relapses in leishmaniasis from a multifactorial perspective: clinical aspects, factors associated with the parasite and host. *Trop Med Infect Dis*. 2023;8:430.
- Iranpour S, Hosseinzadeh A, Alipour A. Efficacy of miltefosine compared with glucantime for the treatment of cutaneous leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health*. 2019;41:e2019011.
- Reveiz L, Maia-Elkhoury AN, Nicholls RS, Romero GA, Yadon ZE. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: a systematic review update. *PLoS One*. 2013;8:e61843.
- Pinart M, Rueda JR, Romero GA, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8:CD004834.
- Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Comparative assessment of interventions for treating cutaneous leishmaniasis: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Trop*. 2021;220:105944.
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.5*. Cochrane.; 2024 [atualizado em 22 ago. 2024 acesso em 26 mar2025]. Disponível em: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current>.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
- Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2 a revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
- Mercuri M, Gafni A. The evolution of GRADE (part 3): a framework built on science or faith? *J Eval Clin Pract*. 2018;24:1223–31.
- Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Chrusciak Talhari C, da Silva RM, Gadelha Yamashita EP, de Oliveira Penna G, et al. Randomized controlled clinical trial to access efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania* (Viannia) *guyanensis* in Manaus. Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84:255–60.
- Machado PR, Ampuero J, Guimarães LH, Villasboas L, Rocha AT, Schrieffer A, et al. Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil: a randomized and controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4:e912.
- Machado PRL, Prates FVO, Boaventura V, Lago T, Guimarães LH, Schrieffer A, et al. A double-blind, randomized trial to evaluate miltefosine and topical granulocyte macrophage colony-stimulating factor in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e2465–9.
- Mendes L, Guerra JO, Costa B, Silva ASD, Guerra MDGB, Ortiz J, et al. Association of miltefosine with granulocyte and macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the Amazon region: a randomized and controlled trial. *Int J Infect Dis*. 2021;103:358–63.
- Rubiano LC, Miranda MC, Muvdi Arenas S, Montero LM, Rodríguez-Barraquer I, Garcerant D, et al. Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. *J Infect Dis*. 2012;205:684–92.
- Soto J, Rea J, Balderrama M, Toledo J, Soto P, Valda L, et al. Efficacy of miltefosine for Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:210–1.
- Soto J, Toledo JT. Oral miltefosine to treat New World cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:7.
- Vélez I, López L, Sánchez X, Mestra L, Rojas C, Rodríguez E. Efficacy of miltefosine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83:351–6.
- World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO. 1992–2025 [acesso em 27 dez. 2024]. Miltefosine – WHO expert committee on selection and use of essential medicines. Disponível em: <https://list.essentialmeds.org/recommendations/781>.
- Paladin Therapeutics, Inc. IMPAVIDO (miltefosine) [label on the Internet]. Wilmington (DE): Paladin Therapeutics. 2014 [acesso em 19 nov. 2024]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204684s000lbl.pdf>.
- Aventis Pharma Ltd. Glucantime: summary of product characteristics [Internet]. Haverhill (UK): Aventis Pharma. [acesso em 30 nov. 2024]. Disponível em: <https://www.astmh.org/getmedia/35e1061e-82f7-4fc2-b05b-e3845e5aad8f/Glucantime-Drug-Profile.pdf>.
- Olliaro P, Vaillant M, Arana B, Grogl M, Modabber F, Magill A, et al. Methodology of clinical trials aimed at assessing interventions for cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2130.
- WHO., Expert Committee on the Control of the Leishmaniases, World Health Organization. Control of the leishmaniases: report of a meeting of the WHO expert committee on the control of leishmaniases. Geneva, 22–26 march 2010 [Internet]. 2010 [acesso em 24 nov. 2024]. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/44412>.
- van Henten S, Tesfaye AB, Abdela SG, Tilahun F, Fikre H, Buyze J, et al. Miltefosine for the treatment of cutaneous leishmaniasis-a pilot study from Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15:e0009460.
- Castro MDM, Cossio A, Velasco C, Osorio L. Risk factors for therapeutic failure to meglumine antimoniate and miltefosine in adults and children with cutaneous leishmaniasis in Colombia: a cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:e0005515.
- Oliveira LF, Schubach AO, Martins MM, Passos SL, Oliveira RV, Marzochi MC, et al. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Trop*. 2011;118:87–96.
- Berger BA, Cossio A, Saravia NG, Castro MDM, Prada S, Bartlett AH, et al. Cost-effectiveness of meglumine antimoniate versus miltefosine caregiver dot for the treatment of pediatric cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:e0005459.



ARTIGO ORIGINAL

Valor diagnóstico da imunofluorescência direta no penfigoide das membranas mucosas oral: estudo retrospectivo^{☆,☆☆}



Hongjie Jiang ^{a,b}, Pan Wei ^c, Zhixiu Xu ^a, Yan Chen ^a e Binbin Li ^{a,*}

^a Departamento de Patologia Oral, National Center for Stomatology, National Clinical Research Center for Oral Diseases, National Engineering Research Center of Oral Biomaterials and Digital Medical Devices, Hospital of Stomatology, Peking University School, Pequim, China

^b Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases, Chongqing Municipal Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering of Higher Education, Chongqing Municipal Health Commission Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering, Affiliated Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China

^c Departamento de Medicina Oral, National Center for Stomatology, National Clinical Research Center for Oral Diseases, National Engineering Research Center of Oral Biomaterials and Digital Medical Devices, Hospital of Stomatology, Peking University School, Pequim, China

Recebido em 7 de agosto de 2025; aceito em 25 de setembro de 2025

PALAVRAS-CHAVE

Diagnóstico;
Doenças autoimunes;
Mucosa bucal;
Penfigoide
mucomembranoso
benigno;
Técnica direta de
fluorescência para
anticorpo

Resumo

Fundamentos: O penfigoide das membranas mucosas (PMM) é doença bolhosa autoimune com manifestações clínicas heterogêneas e de difícil diagnóstico. A imunofluorescência direta (IFD) é fundamental, mas seu papel em abordagens multimodais ainda não está claro.

Objetivo: Avaliar o desempenho diagnóstico da IFD no PMM e explorar os fatores que afetam seus padrões de positividade em fluxos de trabalho multimodais.

Métodos: Foram analisados retrospectivamente 79 pacientes com suspeita de PMM, categorizando-os em grupos confirmados e não confirmados com base em critérios clínicos, histopatológicos e sorológicos. A IFD de biopsias mucosas perilesionais mostrou depósitos lineares de IgG, IgA, IgM, C3 e fibrinogênio ao longo da zona da membrana basal (ZMB). A eficácia diagnóstica foi avaliada por análise da curva ROC.

Resultados: Foram confirmados 55 casos. A histopatologia demonstrou bolhas subepiteliais em 51, com especificidade de 100% e sensibilidade de 92,73% (AUC = 0,964, $p < 0,05$). A IFD identificou 47 casos; C3 (63,64%) e IgG (60,00%) foram os mais comuns, apresentando sensibilidade de 85,45%, especificidade de 100% e concordância de 97,87% com a histopatologia. A duração da doença foi um preditor independente de IgM positiva ($p = 0,023$).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501254>

[☆] Como citar este artigo: Jiang HJ, Wei P, Xu ZX, Chen Y, Li BB. Diagnostic value of direct immunofluorescence in oral mucous membrane pemphigoid: a retrospective study. An Bras Dermatol. 2026;101:501254.

^{☆☆} Trabalho realizado na Peking University Hospital of Stomatology, Pequim, China.

* Autor para correspondência.

E-mail: kqlibinbin@bjmu.edu.cn (B. Li).

Limitações do estudo: Este estudo é um estudo retrospectivo de centro único com uma amostra de tamanho limitado, o que apresenta certas limitações.

Conclusão: A IFD, com especificidade de 100%, auxilia a histopatologia no diagnóstico do PMM, especialmente na presença de deposição linear de C3/IgG na ZMB. Notavelmente, a positividade para IgM correlaciona-se com a duração da doença antes da biopsia, sugerindo que a eficiência da IFD pode estar relacionada ao estágio da doença.

© 2026 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O penfigoide das membranas mucosas (PMM), doença bolhosa autoimune crônica que afeta a zona da membrana basal (ZMB), apresenta desafios diagnósticos significantes em virtude de suas apresentações clínicas heterogêneas e características sobrepostas com outras doenças mucocutâneas.¹⁻³ Embora o envolvimento da mucosa oral ocorra em 85% dos casos, as manifestações extramucosas (p. ex., oculares, cutâneas) geralmente surgem posteriormente, dificultando o diagnóstico precoce.⁴⁻⁶ Os critérios diagnósticos atuais enfatizam a abordagem multimodal que integra evidências clínicas, histopatológicas e imunológicas.⁷⁻¹⁰

A histopatologia continua sendo a base do diagnóstico do PMM, revelando fendas subepiteliais e infiltrados inflamatórios na ZMB.⁶ No entanto, até 30% das lesões em estágio inicial podem não apresentar bolhas evidentes, reduzindo sua sensibilidade.¹¹ A imunofluorescência direta (IFD) continua sendo o padrão ouro para confirmar o PMM pela detecção de depósitos lineares de IgG, C3, IgA ou fibrinogênio ao longo da ZMB.¹²⁻¹⁴ Metanálises recentes relatam sensibilidade agrupada da IFD de 73% a 89% em biópsias perilesionais,^{15,16} com C3 e IgG exibindo as maiores taxas de positividade.¹⁷

Apesar de sua utilidade diagnóstica, a interpretação da IFD é dificultada por diversos fatores. A farmacoterapia pré-biopsia (p. ex., corticosteroides) pode reduzir a deposição de imunorreativos,¹⁸ enquanto a atividade da doença e a variabilidade do local da amostragem (p. ex., mucosa lesional *versus* perilesional) impactam as taxas de positividade.^{19,20} O debate continua sobre o local ideal para biópsia, com alguns estudos favorecendo a mucosa não lesional,²¹ e outros apoiando o tecido lesional.²²

Os testes sorológicos para anti-BP180/BP230 usando ELISA mostram alta especificidade (> 90%), mas baixa sensibilidade (< 50%) em PMM,²³ limitando seu uso como ferramenta isolada.²⁴ Diretrizes recentes recomendam, portanto, algoritmos combinados que integrem IFD, histopatologia e sorologia para melhorar a precisão diagnóstica.^{6,25}

O presente estudo aborda lacunas críticas no diagnóstico de PMM por meio de: 1) avaliação sistemática do desempenho da IFD em estrutura multimodal; 2) quantificação do impacto da farmacoterapia pré-biopsia e da atividade da doença na positividade da IFD; 3) proposição de algoritmo diagnóstico padronizado para otimizar a utilidade da IFD na prática clínica.

Métodos

Participantes

Setenta e nove pacientes com suspeita de PMM, que realizaram o teste de IFD no Departamento de Patologia Oral do Peking University Hospital of Stomatology entre janeiro de 2023 e dezembro de 2024, foram retrospectivamente incluídos neste estudo. Critérios de inclusão: 1) manifestações clínicas sugestivas de PMM (p. ex., bolhas/erosões na mucosa oral); 2) disponibilidade de dados clínicos, histopatológicos e de IFD completos. Critérios de exclusão: 1) prontuários médicos incompletos; 2) outras doenças da mucosa oral concomitantes. Para pacientes com múltiplas consultas, foram analisados apenas os dados da primeira consulta. Amostras de controle (n=24) foram obtidas de pacientes inicialmente com suspeita de PMM, mas excluídos após avaliação abrangente, conforme descrito a seguir. Biópsias foram coletadas da mucosa oral perilesional utilizando o mesmo protocolo dos casos confirmados.

Critérios diagnósticos

1. Manifestações clínicas suspeitas de PMM: as membranas mucosas orais frequentemente apresentam bolhas e erosões, envolvendo mais comumente a gengiva e a mucosa palatina. As lesões gengivais são frequentemente descritas como gengivite descamativa. Além disso, as lesões podem afetar a conjuntiva, a faringe, o sistema reprodutivo e a pele, apresentando eritema, bolhas e cicatrizes.
2. Achados microscópicos positivos: as imagens histopatológicas mostram clivagem subepitelial, acompanhada por infiltração mista não específica composta por linfócitos, histiócitos, plasmócitos, neutrófilos e eosinófilos.
3. Teste sorológico positivo para anticorpos: positivo para BP180/BP230 detectado por ELISA.

De acordo com as diretrizes S3 para o diagnóstico de PMM,⁶ o teste de anticorpos deve ser realizado em indivíduos com manifestações clínicas suspeitas de PMM. Aqueles com anticorpos sorológicos positivos são classificados no grupo PMM confirmado. Para indivíduos com resultados negativos no exame sorológico, se os achados microscópicos forem positivos, eles são classificados no grupo confirmado; caso contrário, são classificados no grupo não confirmado.

Processamento das amostras

Amostras de biopsia foram enviadas ao laboratório de patologia interno, incluídas em composto OCT e congeladas rapidamente. Cortes seriados de 5 µm de espessura foram obtidos utilizando um criostato. Uma seção foi corada com hematoxilina e eosina (H&E) para confirmação histopatológica da presença de lesões epiteliais. Seções consecutivas de casos confirmados foram utilizadas para análise de IFD.

Imunofluorescência direta

Anticorpos primários contra IgG, IgM, IgA, fibrinogênio e C3 (todos adquiridos comercialmente, diluídos de acordo com as instruções do fabricante) foram aplicados em seções separadas. Após incubação a 37 °C por 30 minutos, os anticorpos não ligados foram removidos com três lavagens em solução salina tamponada com fosfato (PBS, do inglês *phosphate-buffered saline*). Em seguida, foram aplicados anticorpos secundários conjugados com isotiocianato de fluoresceína (FITC), e as seções foram incubadas no escuro a 37 °C durante mais 30 minutos. Após lavagens finais com PBS, as seções foram montadas com meio de montagem antifade e visualizadas em microscópio de fluorescência.

Os resultados da IFD foram interpretados por dois patologistas experientes, que desconheciam os dados clínicos, seguindo critérios estabelecidos:

IFD positiva: autoanticorpos (IgG, componente C3 do complemento, IgM, IgA e fibrinogênio) depositam-se linearmente ao longo da ZMB, visualizados como fluorescência verde linear contínua.

IFD negativa: ausência de fluorescência linear na ZMB.

Coloração não específica: a IFD revelou fluorescência verde pontilhada/granular descontínua ou linear contínua focal ao longo da ZMB.

Deteção por ELISA

Amostras de soro foram coletadas no momento da biopsia. Os anticorpos anti-BP180 (domínio NC16A) e anti-BP230 foram quantificados utilizando kits ELISA (MBL International) seguindo as instruções do fabricante. O limiar ≥ 20 U/mL foi definido como positivo.

Métricas de eficiência diagnóstica

1. Sensibilidade = (Número de verdadeiros positivos pelo método diagnóstico/Número de positivos pelo padrão ouro) $\times 100\%$
2. Especificidade = (Número de verdadeiros negativos pelo método diagnóstico/Número de negativos pelo padrão ouro) $\times 100\%$
3. Taxa de concordância geral = [(Verdadeiros positivos + Verdadeiros negativos)/Total de casos] $\times 100\%$
4. Valor preditivo positivo (VPP) = (Verdadeiros positivos/Total de positivos pelo método diagnóstico) $\times 100\%$
5. Valor preditivo negativo (VPN) = (Verdadeiros negativos/Total de negativos pelo método diagnóstico) $\times 100\%$
6. Taxa de diagnósticos perdidos = (Falsos negativos/Positivos pelo padrão ouro) $\times 100\%$

7. Taxa de diagnósticos incorretos = (Falsos positivos/Negativos pelo padrão ouro) $\times 100\%$

Análise estatística

A análise foi realizada utilizando o SPSS 24. As variáveis contínuas com distribuição normal e variância homogênea foram apresentadas como média $\pm$ desvio padrão (DP) e comparadas utilizando o teste *t* de Student para amostras independentes. Os dados com distribuição não normal foram apresentados como mediana e analisados pelo teste U de Mann-Whitney. Os dados categóricos foram expressos em porcentagens (%) e comparados utilizando o teste Qui-Quadrado de Pearson (χ^2) ou o teste exato de Fisher quando o tamanho da amostra era pequeno. O desempenho diagnóstico dos achados clínicos, histopatológicos e de IFD para PMM foi avaliado utilizando a análise da curva ROC (*receiver operating characteristic*), calculando a área sob a curva (AUC), a sensibilidade e a especificidade. Um valor de *p* bicaudal $< 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Características dos pacientes e sorologia

Foram incluídos 79 pacientes (22 homens, 57 mulheres; média de idade de $58,57 \pm 11,74$ anos). Dentre eles, 55 pacientes (17 homens, 38 mulheres; média de idade de $61,36 \pm 10,93$ anos) receberam diagnóstico definitivo de PMM. A mucosa oral foi o local predominante de envolvimento (gingiva em 64,56%), com 61,82% dos casos relatando histórico de bolhas. A duração da doença variou de 0,7 a 240 meses (mediana de 20,92 meses). No grupo PMM, o histórico de medicação pré-biopsia foi documentado em 61,82% dos pacientes, com corticosteroides tópicos.

O ELISA para BP180/BP230 mostrou utilidade limitada: apenas 22/55 pacientes com PMM (40,00%) apresentaram resultado positivo para BP180 e 6/55 (10,91%) para BP230.

Histopatologia

O exame histopatológico revelou bolhas subepiteliais em 51/55 participantes com PMM e em 0/24 controles, demonstrando sensibilidade de 92,73%, especificidade de 100% e taxa de concordância diagnóstica de 94,94% (fig. 1).

Resultados da imunofluorescência direta

Nos dados do presente estudo, o padrão clássico de fluorescência da IFD tipicamente se apresenta como depósito linear verde, contínuo e homogêneo, ao longo da junção epitelió-conjuntiva (fig. 2). A análise por IFD revelou deposição de imunorreativos na ZMB em 47/55 participantes com PMM e em 0/24 controles. Entre os casos positivos para IFD, 91,49% exibiram coloração linear homogênea típica ao longo da ZMB, enquanto padrões de fluorescência linear ou granular regionais foram observados em 8,51% desses casos.

Notavelmente, C3 e IgG demonstraram as maiores taxas de positividade (65,45% e 60,00%, respectivamente) entre os casos positivos para IFD. A codeposição de C3 e IgG foi observada em 45,45% dos casos, enquanto a positividade

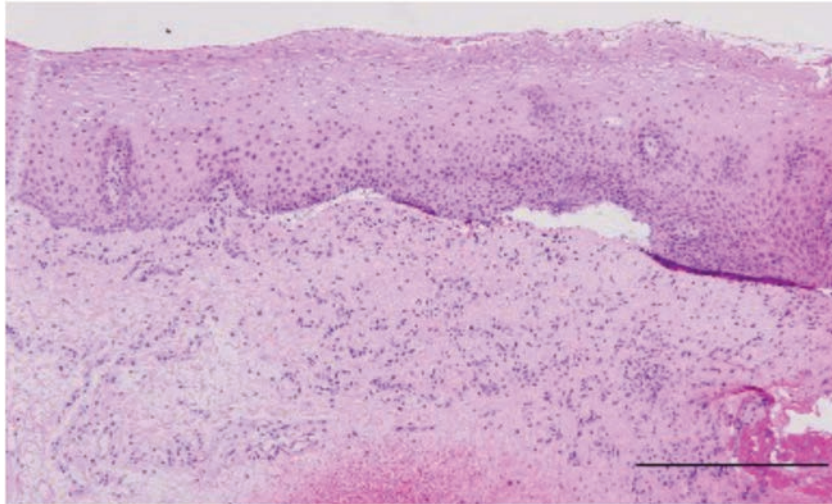


Figura 1 Características histopatológicas representativas do PMM sob microscopia óptica. Separação epitelial da lâmina própria com denudação parcial. A superfície do tecido conjuntivo denudado apresenta-se lisa, acompanhada pela formação de bolhas subepiteliais. A lâmina própria demonstra infiltração de linfócitos, plasmócitos e eosinófilos.

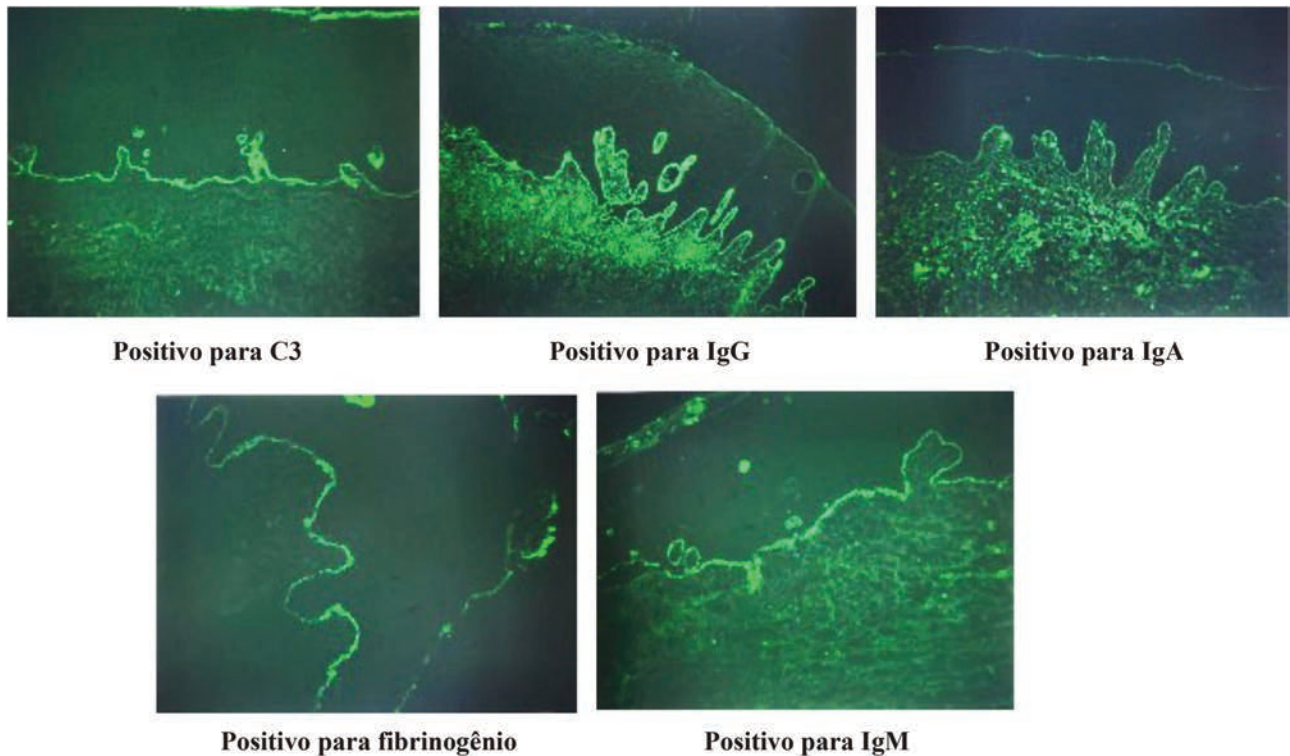


Figura 2 Padrões característicos de fluorescência por imunofluorescência direta (IFD). A IFD demonstrou fluorescência verde linear contínua e homogênea para C3 e IgG ao longo da zona da membrana basal, com coloração linear positiva para IgA, IgM e fibrinogênio observada em um subconjunto de casos.

isolada para C3 ou IgG ocorreu em 20,00% e 14,55%, respectivamente. Fibrinogênio, IgA e IgM apresentaram taxas de positividade abaixo de 50%, com IgM exibindo envolvimento mínimo (< 10%).

A eficácia diagnóstica da IFD está resumida na tabela 1, com sensibilidade de 85,45%, especificidade de até 100% e índice de Youden de 0,8545. A AUC da IFD é 0,927 (IC 95% 0,869–0,985, $p < 0,001$) (fig. 3).

Na coorte de PMM, 46 dos 47 pacientes com IFD positiva (97,87%) apresentaram bolhas subepiteliais na histopatologia, demonstrando correlação significativa entre esses resultados ($p < 0,001$). O único caso discordante apresentou infiltração de células inflamatórias dispersas na lâmina própria sem formação distinta de bolhas. Esse paciente apresentou erosões orais recorrentes na mucosa jugal bilateral e no dorso da língua, corroboradas por testes positivos para

Tabela 1 Eficácia diagnóstica de diferentes indicadores de imunofluorescência direta

Índice de exame	Sensibilidade	Especificidade	Taxa de concordância	Valor preditivo positivo	Valor preditivo negativo	Taxa de diagnósticos perdidos	Taxa de diagnósticos incorretos
IgG	60,00%	41,67%	54,43%	70,21%	31,25%	40,00%	58,33%
C3	65,45%	66,67%	65,82%	81,82%	45,71%	34,55%	33,33%
Fibrinogênio	45,45%	83,33%	56,96%	86,21%	40,00%	54,55%	16,67%
IgA	21,82%	95,83%	44,30%	92,31%	34,85%	78,18%	4,17%
IgM	7,27%	95,83%	34,18%	80,00%	31,08%	92,73%	4,17%
Imunofluorescência direta	85,45%	100,00%	89,87%	100,00%	75,00%	14,55%	0,00%

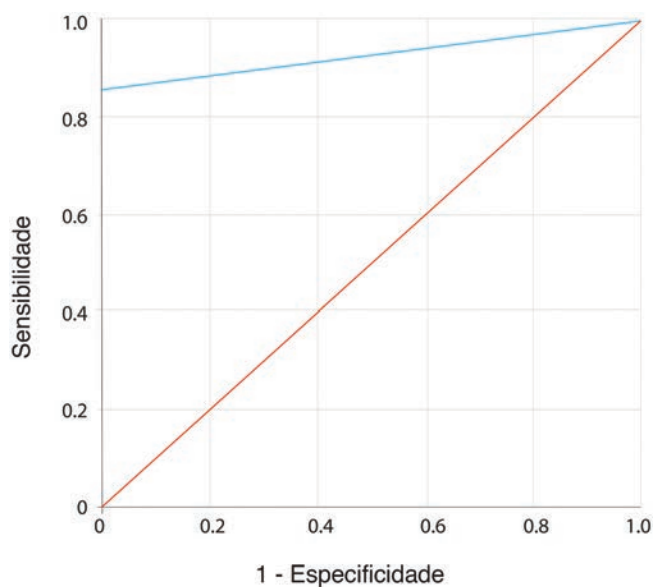


Figura 3 Curva ROC do diagnóstico por imunofluorescência direta (IFD). A curva ROC do diagnóstico por IFD conecta pontos de coordenadas com 1 – especificidade (= taxa de falsos positivos) no eixo x e sensibilidade no eixo y em todos os valores de corte medidos a partir dos resultados do teste. A linha diagonal de 45° serve como linha de referência, pois representa a curva ROC de classificação aleatória.

autoanticorpos (tanto sorológicos quanto por IFD), confirmando, em última instância, o diagnóstico de PMM.

A análise dos potenciais fatores que influenciam as taxas de positividade na IFD revelou correlação positiva significativa entre a duração da doença e a positividade para IgM ($p = 0,023$), mas não mostrou correlações significativas com IgG ($p = 0,256$), IgA ($p = 0,607$), C3 ($p = 0,541$) ou fibrinogênio ($p = 0,256$). Maior duração da doença correlacionou-se com a deposição de IgM na ZMB (duração mediana: 24 meses em casos IgM (+) vs. três meses em casos IgM (-); $p = 0,023$).

Entre 55 casos confirmados, oito pacientes apresentaram resultado negativo para IFD. As manifestações clínicas, características histopatológicas e resultados dos testes sorológicos desses pacientes são apresentados na tabela 2. Os resultados negativos para IFD não mostraram correlação significativa com a localização das lesões, histórico de bolhas, lesões cutâneas, histórico de medicação pré-operatória ou duração da doença ($p > 0,05$).

Discussão

PMM é doença autoimune bolhosa que afeta principalmente a mucosa e a pele. Os dados demográficos da presente coorte estão de acordo com a epidemiologia estabelecida do PMM,^{10,20,26-29} confirmando sua predileção por mulheres idosas e mucosa oral (gengiva > 80%).²⁹⁻³² O envolvimento extramucoso (p. ex., ocular, cutâneo) complica ainda mais o diagnóstico precoce.^{5,30}

As diretrizes europeias S3 enfatizam a abordagem multimodal sequencial para o diagnóstico de PMM; o presente estudo reafirma o papel crítico da IFD, servindo como ferramenta diagnóstica complementar vital para PMM.^{6,25,33,34} Sorologicamente, os anticorpos BP180 são detectados em 46% dos casos de PMM oral, enquanto a reatividade para BP230 ocorre em 0% a 40%.³⁵⁻³⁹ A histopatologia pode não detectar bolhas subepiteliais em virtude de limitações técnicas. De particular importância é o papel complementar da IFD quando os métodos diagnósticos convencionais apresentam resultados negativos. O desempenho da IFD corrobora metanálises que confirmam seu papel no diagnóstico multimodal,³ Sua especificidade quase perfeita e sinergia com a histopatologia reduzem criticamente os riscos de diagnóstico incorreto:⁶ ela confirmou PMM em um caso histopatológico negativo e 19 casos sorológicos negativos, excluindo todos os controles não PMM. Isso posiciona a IFD como complemento indispensável aos métodos convencionais em apresentações ambíguas.

Alguns estudos mostraram que a taxa de positividade dos indicadores de IFD é afetada pelo curso da doença.^{40,41} O presente estudo propõe uma nova correlação: a deposição de IgM prevê duração prolongada da doença ($p = 0,023$), potencialmente refletindo exposição crônica ao antígeno ou troca de isótipo em PMM avançado. Isso contrasta com as respostas dominantes de IgG/C3 nos estágios iniciais, sugerindo o IgM como biomarcador candidato para cronicidade da doença – hipótese que justifica estudos sorológicos longitudinais.

Na presente coorte, apenas oito casos confirmados de PMM apresentaram resultados negativos na IFD, em consonância com as taxas de positividade relatadas na literatura, de 80% a 95%.^{3,42,43} Os resultados falso-negativos na IFD decorrem principalmente de cinco categorias:

- Seleção do local de amostragem: a seleção do local da biópsia impacta significativamente a positividade na IFD, embora os locais ideais para biópsia ainda

Tabela 2 Outros resultados de testes de pacientes com imunofluorescência direta negativa no grupo PMM

Nº	Manifestações clínicas	Características histopatológicas	Resultados dos testes sorológicos
1	Presença recorrente de bolhas e erosões na gengiva posterior direita por um a dois anos	Bolhas subepiteliais	BP180(+)/BP230(+)
2	Úlceras e erosões gengivais recorrentes há mais de um ano, com histórico de formação de bolhas	Bolhas subepiteliais	BP180(-)/BP230(-)
3	Úlceras e erosões recorrentes na gengiva vestibular dos dentes 24-25 nos últimos dois meses, com histórico de formação de bolhas	Bolhas subepiteliais	BP180(+)/BP230(-)
4	Úlceras gengivais por três a quatro anos	Bolhas subepiteliais	BP180(-)/BP230(+)
5	Úlceras gengivais recorrentes por mais de seis meses	Bolhas subepiteliais	BP180(-)/BP230(-)
6	Dor recorrente e ulceração em ambas as regiões bucinadoras, lábios e língua há mais de seis anos, acompanhadas de lesões cutâneas no abdome e na parte inferior das pernas	Inflamação da mucosa, sem formação evidente de bolhas subepiteliais	BP180(+)/BP230(+)
7	Úlceras bucais recorrentes por três meses	Úlceras da mucosa com inflamação, sem formação evidente de bolhas subepiteliais	BP180(+)/BP230(+)
8	Úlceras bucais recorrentes por três meses	Úlceras da mucosa com inflamação, sem formação evidente de bolhas subepiteliais	BP180(+)/BP230(-)

sejam controversos. As diretrizes atuais recomendam tecido perilesional (0,5 a 1cm ao redor das bolhas/erosões) ou mucosa normal, não afetada quando inacessível.^{6,44} Embora Carey et al. relatem taxas de positividade equivalentes entre os locais,¹⁴ uma meta-análise designa a mucosa não afetada como ideal para PMM.¹⁶ Além disso, se a amostragem de diferentes locais da mucosa oral (p. ex., gengiva, língua, mucosa jugal) influencia os resultados falso-negativos na IFD permanece inconclusivo. Alguns pesquisadores não encontraram efeitos dependentes do local de coleta oral,⁴⁵ enquanto outros atribuem isso a variações regionais na expressão de antígenos e na distribuição de células inflamatórias.⁴⁶

- (ii) Limitações técnicas: a preparação inadequada das lâminas causa resultados falso-negativos, incluindo falhas na preservação do tecido durante o transporte, processamento tardio da amostra, espessura inadequada da seção, anticorpos fluorescentes de baixa qualidade ou proporções de diluição incorretas.⁶
- (iii) Curso da doença: a dinâmica dos complexos imunes dependente do estágio leva a resultados falso-negativos no teste de IFD: deposição insuficiente nas fases iniciais/de remissão, redução transitória de autoanticorpos durante flutuações da doença ou destruição epidérmica no estágio avançado do PMM.^{41,47,48}
- (iv) Interferência do tratamento: imunossuppressores (glicocorticoides ou imunomoduladores) suprimem a atividade das células imunes, reduzindo os níveis de autoanticorpos e, portanto, levando a resultados falso-negativos na IFD.^{40,41,47,49}
- (v) Heterogeneidade dos pacientes/doença: níveis subótimos de autoanticorpos no soro dos pacientes e doença localizada (p. ex., envolvimento ocular isolado) podem

contribuir para resultados falso-negativos no teste de IFD.^{50,51}

Portanto, recomenda-se a repetição da biópsia para casos inicialmente negativos a fim de melhorar a detecção.^{21,52}

Embora o presente protocolo tenha priorizado a IFD, a histopatologia e ELISA BP180/BP230, os autores reconhecem a recomendação das diretrizes para imunofluorescência indireta (IFI) utilizando a técnica *salt-split skin* e teste antilaminina 332 em cenários específicos.⁶ Isso é particularmente relevante, visto que 19 casos de PMM sorologicamente negativos foram confirmados por IFD e histopatologia na presente coorte. A incorporação de IFI em *salt-split skin* e teste antilaminina 332 poderia potencialmente aumentar a sensibilidade sorológica. Protocolos futuros devem integrar esses procedimentos, conforme as diretrizes S3, para otimizar a estratificação de risco.⁵³⁻⁵⁶

Este estudo apresenta diversas limitações inerentes que merecem reconhecimento. Primeiro, o desenho retrospectivo de centro único limita inerentemente a generalização dos resultados, particularmente em relação às análises de correlação, avaliações de eficácia do tratamento e dados de seguimento em longo prazo. Além disso, o tamanho amostral limitado de casos com IFD negativos (n=8) impediu análises estatísticas mais robustas, restringindo, assim, a investigação detalhada de potenciais fatores de confusão, como a seleção do local da biópsia ou influências terapêuticas.

Conclusão

A IFD é ferramenta altamente específica e valiosa para o diagnóstico de PMM, com desempenho ideal quando inte-

grada à avaliação histopatológica. Os presentes achados corroboram as diretrizes atuais que recomendam a IFD como método diagnóstico de primeira linha em casos clinicamente suspeitos. Estudos multicêntricos futuros com coortes maiores são necessários para explorar o impacto dos regimes de tratamento e da progressão da doença nos resultados da IFD.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Hongjie Jiang: Obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Pan Wei: 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.

Zhixiu Xu: Obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Yan Chen: Análise estatística; participação efetiva na orientação da pesquisa.

Binbin Li: Concepção e planejamento do estudo; análise estatística; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

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.

Editor

Ana Maria Roselino

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Prof. Hong Hua e aos colegas do Departamento de Medicina Oral pelo apoio clínico e à Sociedade Brasileira de Dermatologia pelo financiamento da publicação deste artigo.

Referências

- Buonavoglia A, Leone P, Dammacco R, Di Lernia G, Petrucci M, Bonamonte D, et al. Pemphigus and mucous membrane pemphigoid: an update from diagnosis to therapy. *Autoimmun Rev*. 2019;18:349–58.
- van Beek N, Holtsche MM, Atefi I, Olbrich H, Schmitz MJ, Pruessmann J, et al. State-of-the-art diagnosis of autoimmune blistering diseases. *Front Immunol*. 2024;15:1363032.
- Du G, Patzelt S, van Beek N, Schmidt E. Mucous membrane pemphigoid. *Autoimmun Rev*. 2022;21:103036.
- Ramos-e-Silva M, Ferreira A, Jacques Cd. Oral involvement in autoimmune bullous diseases. *Clin Dermatol*. 2011;29:443–54.
- Carey B, Setterfield J. Mucous membrane pemphigoid and oral blistering diseases. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44:732–9.
- Schmidt E, Rashid H, Marzano AV, Lamberts A, Di Zenzo G, Diercks G, et al. European guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology – part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:1926–48.
- Gagari E, Damoulis PD. Desquamative gingivitis as a manifestation of chronic mucocutaneous disease. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9:184–8.
- Parker SR, MacKelfresh J. Autoimmune blistering diseases in the elderly. *Clin Dermatol*. 2011;29:69–79.
- Kim M, Borradori L, Murrell DF. Autoimmune blistering diseases in the elderly: clinical presentations and management. *Drugs Aging*. 2016;33:711–23.
- Cizewski JD, Michel P, Watson IT, Frieder J, Wilder EG, Wright JM, et al. Spectrum of orocutaneous disease associations: immune-mediated conditions. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:795–806.
- Kamaguchi M, Iwata H. The diagnosis and blistering mechanisms of mucous membrane pemphigoid. *Front Immunol*. 2019;10:34.
- Kulkarni R, Stoopler TE, Sollecito PT. Oral mucous membrane pemphigoid: updates in diagnosis and management. *Br Dent J*. 2024;236:293–6.
- Kamaguchi M, Iwata H, Ujiie I, Ujiie H, Sato J, Kitagawa Y, et al. Direct immunofluorescence using non-lesional buccal mucosa in mucous membrane pemphigoid. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:20.
- Carey B, Joshi S, Abdelghani A, Mee J, Andiappan M, Setterfield J. The optimal oral biopsy site for diagnosis of mucous membrane pemphigoid and pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2020;182:747–53.
- Egami S, Yamagami J, Amagai M. Autoimmune bullous skin diseases, pemphigus and pemphigoid. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:1031–47.
- Zeng Q, Liu J, Mu J, Yang J, Gao Q, Wu F, et al. Optimal biopsy site for the diagnosis of oral pemphigus vulgaris and mucous membrane pemphigoid: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2023;52:1162–72.
- Reimann JDR, Moynihan SP, Horn TD. Assessment of clinical and laboratory use of the cutaneous direct immunofluorescence assay. *JAMA Dermatol*. 2021;157:1343–8.
- Mehra T, Guenova E, Dechent F, Würth F, Zierhut M, Röcken M, et al. Diagnostic relevance of direct immunofluorescence in ocular mucous membrane pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13:1268–74.
- Ong HS, Setterfield JF, Minassian DC, Dart JK, Mucous Membrane Pemphigoid Study Group 2009-2014. Mucous membrane pemphigoid with ocular involvement: the clinical phenotype and its relationship to direct immunofluorescence findings. *Ophthalmology*. 2018;125:496–504.
- Arduino PG, Brocchetti R, Carbone M, Conrotto D, Pettigiani E, Giacometti S, et al. Describing the gingival involvement in a sample of 182 Italian predominantly oral mucous membrane

- pemphigoid patients: a retrospective series. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22:e149–52.
21. Shimanovich I, Nitz JM, Zillikens D. Multiple and repeated sampling increases the sensitivity of direct immunofluorescence testing for the diagnosis of mucous membrane pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:700–5, e3.
 22. Jain N, Jakati S, Shanbhag SS, Basu S. Direct immunofluorescence findings and factors affecting conjunctival biopsy positivity in ocular mucous membrane pemphigoid. *Cornea*. 2024;43:159–65.
 23. Mee JB. Diagnostic techniques in autoimmune blistering diseases. *Br J Biomed Sci*. 2023;80:11809.
 24. Witte M, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of autoimmune blistering diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:296.
 25. Murrell DF, Marinovic B, Caux F, Prost C, Ahmed R, Wozniak K, et al. Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:168–74.
 26. De D, Hanumanthu V, Jinagal J, Handa S, Mahajan R, Chatterjee D, et al. Clinical and demographic characteristics of mucous membrane pemphigoid in India: a retrospective analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2024;90:763–8.
 27. Alpsoy E, Akman-Karakas A, Uzun S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res*. 2015;307:291–8.
 28. van Beek N, Kridin K, Bühler E, Kochan AS, Ständer S, Ludwig RJ, et al. Evaluation of site- and autoantigen-specific characteristics of mucous membrane pemphigoid. *JAMA Dermatol*. 2022;158:84–9.
 29. Jascholt I, Lai O, Zillikens D, Kasperkiewicz M. Periodontitis in oral pemphigus and pemphigoid: a systematic review of published studies. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:975–8, e3.
 30. Rashid H, Lamberts A, Borradori L, Alberti-Violetti S, Barry RJ, Caproni M, et al. European guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European academy of dermatology and venereology – part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:1750–64.
 31. Bagan J, Jiménez Y, Murillo J, Bagan L. Oral mucous membrane pemphigoid: a clinical study of 100 low-risk cases. *Oral Dis*. 2018;24:132–4.
 32. Vijayan V, Paul A, Babu K, Madhan B. Desquamative gingivitis as only presenting sign of mucous membrane pemphigoid. *J Indian Soc Periodontol*. 2016;20:340–3.
 33. Ujiie H, Iwata H, Yamagami J, Nakama T, Aoyama Y, Ikeda S, et al. Committee for Guidelines for the Management of Pemphigoid Diseases (Including Epidermolysis Bullosa Acquisita). Japanese guidelines for the management of pemphigoid (including epidermolysis bullosa acquisita). *J Dermatol*. 2019;46:1102–35.
 34. Taylor J, McMillan R, Shephard M, Setterfield J, Ahmed R, Carrozzo M, et al. World workshop on oral medicine VI: a systematic review of the treatment of mucous membrane pemphigoid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;120:161–71, e20.
 35. Carrozzo M, Cozzani E, Brocchetti R, Carbone M, Pentenero M, Arduino P, et al. Analysis of antigens targeted by circulating IgG and IgA antibodies in patients with mucous membrane pemphigoid predominantly affecting the oral cavity. *J Periodontol*. 2004;75:1302–8.
 36. Calabresi V, Carrozzo M, Cozzani E, Arduino P, Bertolusso G, Tirone F, et al. Oral pemphigoid autoantibodies preferentially target BP180 ectodomain. *Clin Immunol*. 2007;122:207–13.
 37. Oyama N, Setterfield JF, Powell AM, Sakuma-Oyama Y, Albert S, Bhogal BS, et al. Bullous pemphigoid antigen II (BP180) and its soluble extracellular domains are major autoantigens in mucous membrane pemphigoid: the pathogenic relevance to HLA class II alleles and disease severity. *Br J Dermatol*. 2006;154:90–8.
 38. Hayakawa T, Furumura M, Fukano H, Li X, Ishii N, Hamada T, et al. Diagnosis of oral mucous membrane pemphigoid by means of combined serologic testing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;117:483–96.
 39. Cozzani E, Di Zenzo G, Calabresi V, Carrozzo M, Burlando M, Longanesi L, et al. Autoantibody profile of a cohort of 78 Italian patients with mucous membrane pemphigoid: correlation between reactivity profile and clinical involvement. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:768–73.
 40. Hrabovska Z, Jautova J, Hrabovsky V. A study of clinical, histopathological and direct immunofluorescence diagnosis in pemphigus group utility of direct immunofluorescence. *Bratislav Lek Listy*. 2017;118:243–9.
 41. Buch AC, Kumar H, Panicker N, Misal S, Sharma Y, Gore CR. A cross-sectional study of direct immunofluorescence in the diagnosis of immunobullous dermatoses. *Indian J Dermatol*. 2014;59:364–8.
 42. Sano SM, Quarracino MC, Aguas SC, González EJ, Harada L, Kru-pitzki H, et al. Sensitivity of direct immunofluorescence in oral diseases. Study of 125 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13:E287–91.
 43. Sárdy M, Kostaki D, Varga R, Peris K, Ruzicka T. Comparative study of direct and indirect immunofluorescence and of bullous pemphigoid 180 and 230 enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:748–53.
 44. Walton R, Robinson M, Carrozzo M. A service evaluation of the diagnostic testing for mucous membrane pemphigoid in a UK oral medicine unit. *J Oral Pathol Med*. 2020;49:687–92.
 45. Dridi SM, Lutz CM, Gaultier F, Bellakhdar F, Jungo S, Ejeil AL. Oral biopsy in mucous membrane pemphigoid and pemphigus vulgaris with gingival expression: the optimal site. A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2024;24:1093.
 46. Dart JK. The 2016 Bowman Lecture Conjunctival curses: scarring conjunctivitis 30 years on. *Eye (Lond)*. 2017;31:301–32.
 47. Minz RW, Chhabra S, Singh S, Radotra BD, Kumar B. Direct immunofluorescence of skin biopsy: perspective of an immunopathologist. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76:150–7.
 48. Mutasim DF, Adams BB. Immunofluorescence in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:803–22, quiz 822–4.
 49. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;335:2–13.
 50. Jakubowska B, Pietrzyk E, Maciejewicz P, Kowalewski C, Wozniak K. Diagnostic and prognostic values of conjunctival and oral biopsies analyzed by direct immunofluorescence in patients with mucous membrane pemphigoid. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1257288.
 51. Labowsky MT, Stinnett SS, Liss J, Daluvoy M, Hall RP3rd, Shieh C. Clinical implications of direct immunofluorescence findings in patients with ocular mucous membrane pemphigoid. *Am J Ophthalmol*. 2017;183:48–55.
 52. Rashid H, Meijer JM, Diercks GFH, Sieben NE, Bolling MC, Pas HH, et al. Assessment of diagnostic strategy for mucous membrane pemphigoid. *JAMA Dermatol*. 2021;157:780–7.
 53. Bernard P, Antonicelli F, Bedane C, Joly P, Le Roux-Villet C, Duvert-Lehembre S, et al. Prevalence and clinical significance of anti-laminin 332 autoantibodies detected by a novel enzyme-linked immunosorbent assay in mucous membrane pemphigoid. *JAMA Dermatol*. 2013;149:533–40.
 54. Shi L, Li X, Qian H. Anti-laminin 332-type mucous membrane pemphigoid. *Biomolecules*. 2022;12:1461.
 55. Goletz S, Probst C, Komorowski L, Schlumberger W, Fechner K, van Beek N, et al. A sensitive and specific assay for the serological diagnosis of antilaminin 332 mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2019;180:149–56.
 56. Chiorean R, Danescu S, Virtic O, Mustafa MB, Baican A, Lischka A, et al. Molecular diagnosis of anti-laminin 332 (epi-ligrin) mucous membrane pemphigoid. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13:111.



ARTIGO ORIGINAL

Estudo da frequência dos antígenos HLA de classe I e classe II em pacientes brasileiros miscigenados portadores de psoríase^{☆,☆☆}



Ana Luisa Sampaio ^{ID a,b,*}, Bruna Romana-Souza ^{ID c}, Haizza Monteiro ^{ID b},
Jeane de Souza Nogueira ^{ID d}, Danielle Angst Secco ^{ID d}, Gilson Costa dos Santos
Júnior ^{ID e}, Andrea Monte-Alto-Costa ^{ID c}, Flavia Cassia ^{ID b}, Sueli Carneiro ^{ID b},
Luna Azulay-Abulafia ^{ID b,f} e Luis Cristóvão Porto ^{ID d}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Serviço de Dermatologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Laboratório de Reparo Tecidual, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Núcleo Tecnológico de Reparo Tecidual e Histocompatibilidade, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^e Laboratório de Metabolômica (LabMet), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^f Instituto de Dermatologia Prof R. D. Azulay, Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Recebido em 10 de agosto de 2025; aceito em 29 de outubro de 2025

PALAVRAS-CHAVE

Antígenos de histocompatibilidade classe I;
Antígenos de histocompatibilidade classe II;
Antígenos leucocitários humanos;

Resumo

Fundamentos: A psoríase é doença crônica, imunomediada, com componente genético significativo. O alelo HLA-C*06:02 é um dos mais fortemente associados à doença, influenciando particularmente o início precoce e a gravidade. Existem poucos dados genéticos atuais em uma população brasileira com psoríase.

Objetivo: Este estudo teve como objetivo investigar as associações genéticas entre os alelos do antígeno leucocitário humano (HLA) e a psoríase em uma população brasileira miscigenada.

Métodos: Foi realizada a genotipagem de HLA de classe I e II em 144 pacientes com psoríase e comparados os resultados com os de 720 controles. Além disso, calculou-se o *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) e registrou-se se o paciente estava em tratamento sistêmico atual ou prévio para psoríase e a idade de início da doença.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501258>

☆ Como citar este artigo: Sampaio AL, Romana-Souza B, Monteiro H, Nogueira JS, Secco DA, Santos Júnior GC, et al. Frequency of HLA class I and II in an admixed Brazilian population with psoriasis. An Bras Dermatol. 2026;101:501258.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: contato@analuisasampaio.com.br (A.L. Sampaio).

Polimorfismo genético; Psoríase

Resultados: Os alelos HLA-B*13:02 g, B*15:01 g, B*37:01 g, B*38:01 g, B*57:01 g, B*57:02 g, B*13:02 g, C*01:02 g, C*06:02 g, C*12:03 g, C*18:01 g, DRB1*01:02 g, DRB1*04:08 g e DPB1*04:01 g foram associados a risco aumentado de psoríase (após a correção de Bonferroni, apenas o HLA-C*06:02 permaneceu significativo). Já o HLA-DRB1*15:03 g conferiu proteção contra psoríase após a correção de Bonferroni. Os alelos significativamente associados ao escore PASI < 10 foram A*34:02 g (p = 0,037) e B*50:01 g (p = 0,037), enquanto o alelo relacionado ao PASI > 10 foi DRB1*01:01 g (p = 0,049). Ao comparar a idade de início da doença, os seguintes alelos foram significativamente associados à psoríase de início precoce (antes dos 30 anos): B*44:03 g (p = 0,010) e C*07:02 g (p = 0,022).

Limitações do estudo: O tamanho da amostra foi pequeno em comparação com outras publicações internacionais, e o subgrupo de pacientes com doença leve foi menos representado; no entanto, a combinação de abordagens analíticas (testes univariados, PCA e correção para comparações múltiplas) reforça a robustez do trabalho.

Conclusão: Os achados do presente estudo destacam a complexidade genética da psoríase em uma população diversificada e sugerem que ela pode não estar diretamente ligada a fatores genéticos específicos. Mais pesquisas são necessárias para explorar as interações ambientais e genéticas que contribuem para a patogênese da psoríase.

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

Introdução

A psoríase é doença crônica, sistêmica e imunomediada que envolve tanto a imunidade inata quanto adaptativa. No Brasil, a prevalência é estimada em 1,31% (1,15% no sexo feminino e 1,47% no masculino), com média de idade de 52 anos.¹ A prevalência varia regionalmente; apresenta-se maior no Sul e Sudeste, provavelmente pela maior ancestralidade europeia e menor exposição à radiação ultravioleta do que em outras áreas do país.

Em relação à base genética, está bem estabelecido que o alelo HLA-C*06:02 tem a associação mais forte com a psoríase e desempenha papel fundamental na resposta imune contra melanócitos, apresentando autoantígenos como o peptídeo ADAMTS-like protein 5,² potencialmente influenciando o início precoce e a gravidade.³ Outros alelos HLA, incluindo HLA-C*18:01, *alelo raro em europeus*,⁴ -C*12:02 e -C*07:04 no Japão,⁵ -C*01 na Ásia,⁶ -C*12,⁷ e HLA-B e HLA-A, estão associados à psoríase globalmente.^{2,8,9} Os genes HLA de classe II são menos comumente associados a ligações com HLA-DPB1*05:01 na China¹⁰ e HLA-DQα1 posição do aminoácido 53 em uma coorte de 9.247 europeus.¹¹

Na população miscigenada do Brasil, estudos anteriores limitados associaram a psoríase aos alelos HLA-B*57, -B*27 e -C*06, com HLA-A*02~C*06~B*57~DRB1*07~DQB1*03 como um haplótipo comum em pacientes, e o HLA-B*07 parece ser protetor contra a psoríase.¹² Outros estudos examinaram polimorfismos do fator de necrose tumoral (TNF) e HLA-C.¹³⁻¹⁷

O presente grupo também estudou anteriormente polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs, do inglês *single nucleotide polymorphisms*) em genes relacionados à via inflamatória IL17 e não encontrou associação entre os SNPs rs361525, rs4819554, e rs33980500 em uma população brasileira.¹⁸ Neste estudo, foram comparadas as frequências dos genes HLA de classe I e classe II entre pacientes com psoríase, categorizados com base na gravidade e idade de início da doença, e controles saudáveis.

Métodos

Indivíduos com psoríase

Entre 2021 e 2023, pacientes diagnosticados com psoríase (com base no histórico médico, exame físico e biópsia de pele) foram recrutados no Departamento de Dermatologia dos Hospitais Universitários do Rio de Janeiro, Brasil. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para confirmar sua participação. Os critérios de inclusão foram: idade entre 18 e 70 anos, sexo, etnia e duração da doença superior a 10 anos. Pacientes com transtornos psiquiátricos, deficiência intelectual ou outras doenças de pele visíveis foram excluídos do estudo. O *Psoriasis Activity Score Index* (PASI) também foi aplicado durante a consulta.

Todos os participantes leram e assinaram o TCLE para participação no estudo, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 41957320.3.0000.5259).

Amostras

Amostras de sangue periférico foram coletadas em tubos EDTA de 4 mL (tampa roxa) de todos os participantes. As amostras foram transportadas em caixa térmica com gelo industrial.

Extração de DNA

O DNA genômico foi extraído das amostras de sangue utilizando o *kit* Biopur Mini Spin Plus (Biopur, Biometrix, Curitiba, Brasil; Catálogo: BP100-50, Lote: 32200739). A concentração de DNA foi medida utilizando um espectrofotômetro NanoDrop.

Amostras de pacientes

Foram incluídos resultados de tipagem HLA prévia com resolução média SSOP HLA-A, -B, -C, -DRB1 e -DQB1.¹² O nível alélico (resolução de quatro dígitos) foi imputado

selecionando-se o alelo mais comum para cada código MAC na população brasileira.¹⁹ Amostras de 85 pacientes incluídos na coorte após 2021 foram tipadas para HLA (*HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DRB1*, *-DQB1* e *-DPB1*) utilizando *kit* comercial de HLA baseado em NGS (Holotype HLA™ NGS Assay; Omixon Inc., Budapeste, Hungria) em sequenciador Illumina MiSeq (Illumina, Inc., San Diego, EUA).

Amostras de controle

As frequências genotípicas e alélicas foram avaliadas e comparadas com as da população brasileira em geral. Os controles foram selecionados aleatoriamente do Registro Brasileiro de Doadores de Medula Óssea (REDOME) e pareados aos casos com base em sexo, cor/raça autodeclarada (descendência étnica) e região geográfica, na proporção de 5:1. No total, 720 controles saudáveis foram incluídos.

Os alelos HLA dentro dos grupos P ou G foram denotados por um 'g' minúsculo.²⁰

Análise estatística

As frequências alélicas, bem como o teste de equilíbrio de Hardy-Weinberg e os haplótipos de Classe I foram determinados com base na maximização da expectativa convencional, analisados quanto aos resultados de HLA de classe I e II e avaliados quanto à sua presença em pacientes com psoríase e controles usando Arlequin 3.5.2.2.²¹ As frequências de HLA e os haplótipos HLA de Classe I A~C~B, com contagens maiores que quatro, foram comparados: a) entre pacientes com psoríase e o grupo controle, b) escore PASI e c) a idade de início da psoríase foi determinada usando o *software* EpiInfo. A razão de chances (*Odds Ratio* – OR) e o intervalo de confiança (IC; 5%–95%) foram calculados e o valor de p (nível de significância do teste de Fisher, <0,05), ou a análise de variância (ANOVA), foi aplicada quando apropriado, com o pC (correção de p – fator de Bonferroni).

Os gráficos de carregamento foram criados na plataforma MetaboAnalyst 5.0 Website usando dados normalizados em log₁₀, características de autoescala, medida de distância euclidiana e método de agrupamento de Ward, com os 10 principais alelos diferentes selecionados após os resultados do

teste t.^{22,23} Também buscou-se identificar alelos entre pacientes com psoríase com diferenças entre leve e moderada a grave de acordo com o escore PASI (psoríase foi definida como leve se PASI < 10 e moderada a grave se ≥ 10), e/ou uso prévio ou atual de tratamento sistêmico (classificado como doença moderada a grave), e se a doença apareceu antes ou depois dos 30 anos.

Resultados

Alelos HLA em pacientes com psoríase e controles

O estudo incluiu 144 pacientes com psoríase (84 homens e 60 mulheres) e 720 indivíduos saudáveis (420 homens e 300 mulheres). A média de idade do grupo com a doença foi de 29 ± 15,5 (5-68) anos; 34% se autodeclararam brancos (descendentes de europeus), 13,9% pretos (descendentes de africanos subsaarianos) e 52,1% pardos (miscigenados) tanto no grupo de casos quanto no de controle (tabela 1).

Os *loci* HLA da população com psoríase apresentaram diferenças significantes em relação ao grupo controle (FST = 0,03485, p < 0,05). Considerando o equilíbrio de Hardy-Weinberg da população estudada (tabela S1), o *HLA-DQB1* foi o único *locus* que não estava em equilíbrio. A análise de desequilíbrio de ligação (DL) entre os *loci* HLA (tabela S2) demonstrou que, no grupo com psoríase, a maioria dos pares de *loci* estava em DL, particularmente entre as regiões de Classe I (A~C, A~B, C~B) e entre os *loci* de Classe I e Classe II (A~DRB1, B~DRB1, C~DRB1).

Os alelos associados à proteção contra a doença (em ordem crescente de OR) e ao risco estão apresentados na tabela 2. O *HLA-DRB1*15:03 g* foi considerado protetor, e o *C*06:02 g* é o alelo de risco mais forte para psoríase. As frequências alélicas em controles e em pacientes com psoríase são detalhadas nas tabelas S3 e S4, para alelos de Classe I (*HLA-A*, *-B* e *C*) e Classe II (*HLA-DRB1*, *DQB1* e *DPB1*), respectivamente.

Os dados matriciais incluíram 144 pacientes e 720 controles com 160 variáveis: sexo, PASI, idade de início, cor autodeclarada e alelos HLA com frequência maior que quatro: *HLA-A* (n = 29), *-B* (n = 54), *-C* (n = 23), *-DRB1* (n = 35) e *-DQB1* (n = 15). Os alelos foram classificados como 1 (ausente), 10 (heterozigotidade) ou 100 (homozigotidade) e transforma-

Tabela 1 Sexo, idade e etnia dos indivíduos do grupo controle e dos pacientes com psoríase, bem como os escores PASI e a idade de início da doença

	Controle (n = 720)	Psoríase (n = 144)	p-valor
Sexo (F/M)	300/420	60/84	0,498
Idade de início	26,5 ± 4,9 [18–47]	29,0 ± 15,5 [5–68]	< 0,001
Cor da pele			
Branca	245 (34,0%)	49 (34,0%)	
Preta	100 (13,9%)	20 (13,9%)	
Parda	375 (52,1%)	75 (52,1%)	
Gravidade da psoríase^a			
Leve		25 (17,4%)	
Moderada a grave		119 (82,5%)	

Características demográficas e clínicas dos indivíduos do grupo controle e dos pacientes com psoríase. Os dados incluem distribuição por sexo, idade de início da doença, cor da pele, escores do *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) e classificação da gravidade da doença. Pacientes com PASI elevado prévio ou atual, ou em tratamento sistêmico, foram classificados como portadores de doença grave.

^a PASI elevado prévio ou atual; pacientes em tratamento sistêmico foram considerados como tendo PASI grave.

Tabela 2 Alelos HLA protetores e de risco em indivíduos do grupo controle e com psoríase

Alelos	Controle		Psoríase		OR [5%–95%]	p	pC
	n	%	n	%			
PROTETORES							
DRB1*15:03g	83	11,5%	5	3,5%	0,27 (0,11–0,69)	0,001	0,027
B*07:02g	98	13,6%	8	5,6%	0,37 (0,17–0,78)	0,002	
C*17:01g	51	7,1%	4	2,8%	0,37 (0,13–1,05)	0,032	
B*44:03g	85	11,8%	8	5,6%	0,44 (0,20–0,92)	0,010	
C*07:02g	121	16,8%	14	9,7%	0,53 (0,29–0,95)	0,014	
DQB1*06:02g	171	23,8%	22	15,3%	0,57 (0,35–0,94)	0,011	
RISCO							
B*57:02g	2	0,3%	3	2,1%	7,63 (1,26–6,13)	0,035	0,007
DRB1*04:08g	5	0,7%	4	2,8%	4,08 (1,08–5,40)	0,047	
B*13:02g	18	2,5%	10	6,9%	2,91 (1,31–6,44)	0,007	
B*38:01g	30	4,2%	15	10,4%	2,67 (1,40–5,11)	0,003	
C*01:02g	19	2,6%	9	6,3%	2,46 (1,09–5,55)	0,021	
B*37:01g	16	2,2%	7	4,9%	2,24 (0,90–5,56)	0,049	
C*06:02g	110	15,3%	40	27,8%	2,13 (1,40–3,23)	0,000	
B*57:01g	34	4,7%	13	9,0%	2,00 (1,02–3,89)	0,026	
B*15:01g	26	3,6%	10	6,9%	1,99 (0,93–4,22)	0,043	
C*12:03g	69	9,6%	25	17,4%	1,98 (1,20–3,26)	0,005	
DPB1*04:01g	37	8,22%	48	13,52%	1,75 [1,11–2,75]	0,008	
DRB1*01:02g	58	8,1%	18	12,5%	1,63 (0,93–2,86)	0,049	

Pc, p-valor após correção de Bonferroni; *Teste de Fisher.

Os alelos HLA protetores e de risco são apresentados em ordem crescente e decrescente de razão de chances (OR), respectivamente. São mostrados o número (n) e a porcentagem (%) de amostras com indivíduos apresentando os alelos em controles e pacientes com psoríase. A razão de chances (OR) e o intervalo de confiança de 5% e 95% (OR [5%–95%]) e o nível de significância (p) foram estimados por ANOVA com teste de Fisher quando $n < 5$. A correção de Bonferroni foi aplicada com fator representando o número de alelos com $n > 5$ em cada locus; apenas *DRB1*15:03g* para proteção e *C*06:02g* para risco permaneceram significantes.

dos logaritmicamente. A análise de componentes principais (ACP) foi realizada para explorar a contribuição dos alelos HLA na diferenciação genética entre pacientes com psoríase e controles saudáveis. O gráfico de carregamento (fig. 1) demonstra que a maioria dos alelos está agrupada próxima à origem, indicando baixo poder discriminatório entre os grupos. Em contraste, alelos específicos de Classe II, particularmente *HLA-DRB1*07:01g*, *HLA-DQB1*02:01g* e *HLA-DQB1*03:01g*, apresentaram maiores distâncias de carregamento, sugerindo influência mais forte na distinção entre casos de psoríase e controles.

Gravidade, idade de início da psoríase e alelos HLA

A análise univariada da associação entre os alelos HLA e a gravidade da psoríase (tabela 3) revelou que *A*34:02g* ($p = 0,010$) e *B*50:01g* ($p = 0,011$) foram observados com maior frequência em pacientes com doença leve, sugerindo possível efeito protetor contra formas moderadas a graves. Em contrapartida, o alelo *DRB1*01:01g* ($p = 0,062$) foi identificado exclusivamente em pacientes com psoríase moderada a grave, representando marcador de risco para maior gravidade clínica. Em relação à idade de início, *A*23:01g* ($p = 0,006$), *A*30:01g* ($p = 0,003$), *B*15:03g* ($p = 0,078$) e *DQB1*03:03g* ($p = 0,026$) foram associados à psoríase de início tardio (> 30 anos), enquanto *B*44:03g* ($p = 0,009$) e *C*07:02g* ($p = 0,015$) foram mais frequentes em casos de início precoce (< 30 anos) – este último até cinco vezes mais comum neste grupo, representando, portanto, importante marcador de risco para psoríase tipo 1 (tabela 3).

*HLA-C*06:02*, embora fortemente associado à suscetibilidade à psoríase, não apresentou diferenças significantes entre os subgrupos de gravidade (tabela 3), corroborando achados anteriores na literatura.

Ao realizar a ACP estratificada pela gravidade da doença ($PASI < 10$ versus $PASI \geq 10$), observou-se que a maioria dos alelos HLA se agrupava centralmente, indicando contribuição mínima para a diferenciação entre psoríase leve e moderada a grave (fig. 2). Contudo, os alelos *HLA-DRB1*07:01g*, *HLA-DQB1*02:01g* e *HLA-C*06:02g* apresentaram maiores distâncias de carregamento, sugerindo papel potencial na modulação do fenótipo da doença e da intensidade inflamatória.

Haplótipos de classe I em indivíduos com psoríase e controles, PASI e idade de início

Entre os 81 haplótipos *A~C~B* com contagem maior que quatro, *02:01g~06:02g~13:02g* ($3,5\% \times 0,7\%$ OR=5,14 [1,47–18,91]), *02:01g~06:02g~57:01g* ($3,5\% \times 1,0\%$ OR=3,66 [1,15–11,71]) e *26:01g~12:03g~38:01g* ($4,9\% \times 1,1\%$ OR=4,55 [1,62–12,75]) foram mais frequentes em indivíduos com psoríase.

Discussão

Este estudo fornece informações valiosas sobre o panorama genético da psoríase em uma população brasileira miscigenada, confirmando associação significativa entre vários alelos

Tabela 3 Alelos HLA, gravidade (PASI) e idade de início

Alelo PASI	n	% Leve (< 10)	n	% Moderada/grave (≥ 10)	Odds Ratio [5%–95%]	p
A*34:02g	3	12,0%	2	1,7%	0,13 [0,02–0,79]	0,037
B*50:01g	3	12,0%	2	1,7%	0,13 [0,02–0,79]	0,037
DRB1*01:01g (risk)	0	0,0%	15	12,6%	Indefinido	0,049
Idade de início	> 30a		< 31a			
A*23:01g	10	15,4%	2	2,5%	0,14 [0,03–0,68]	0,003
A*30:01g	6	9,8%	1	1,2%	0,11 [0,01–0,95]	0,023
B*15:03g	6	9,8%	1	1,2%	0,11 [0,01–0,95]	0,023
B*44:03g	0	0,0%	8	9,6%	Indefinido	0,010
C*07:02g	2	3,3%	12	14,5%	4,99 [1,07–23,17]	0,022
DQB1*03:03	9	14,8%	3	3,6%	0,22 [0,06–0,84]	0,019

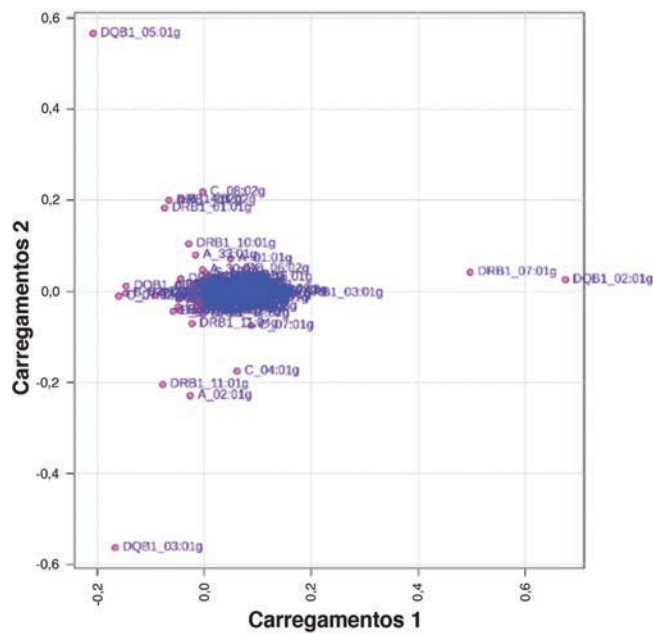


Figura 1 Gráfico de carregamentos da análise de componentes principais (ACP) aplicada aos alelos HLA, comparando pacientes com psoríase e controles saudáveis com base nas frequências de HLA. O gráfico de carregamentos exibe a contribuição de cada alelo HLA aos dois primeiros componentes principais. A maioria dos alelos se agrupa perto da origem, indicando baixo poder discriminatório entre os grupos, enquanto alguns alelos – como *HLA-DRB1*07:01g*, *HLA-DQB1*02:01g* e *HLA-DQB1*03:01g* – mostram maiores distâncias de carregamento, sugerindo influência mais forte na diferenciação entre casos de psoríase e controles.

HLA e a suscetibilidade à doença. Em consonância com pesquisas anteriores, descobriu-se que o alelo *HLA-C*06:02g* foi um dos marcadores genéticos mais fortes associados à psoríase,^{2,3} o que está alinhado com dados globais sobre seu papel na determinação do início precoce e do aumento da gravidade da doença.

Além disso, foram identificados vários outros alelos HLA, como *HLA-B*15:01g*, *B*57:01g*, *B*57:02g*, *B*13:02g*, *B*38:01g*, *B*37:01g*, *C*01:02g*, *C*18:01g*, *C*12:03g*, *DRB1*01:02g* e *DRB1*04:08g*, associados a risco aumentado de psoríase.

Em estudo anterior realizado em população paquistanesa, o alelo *HLA-B*15:01g* foi associado à psoríase de início tardio.²⁴

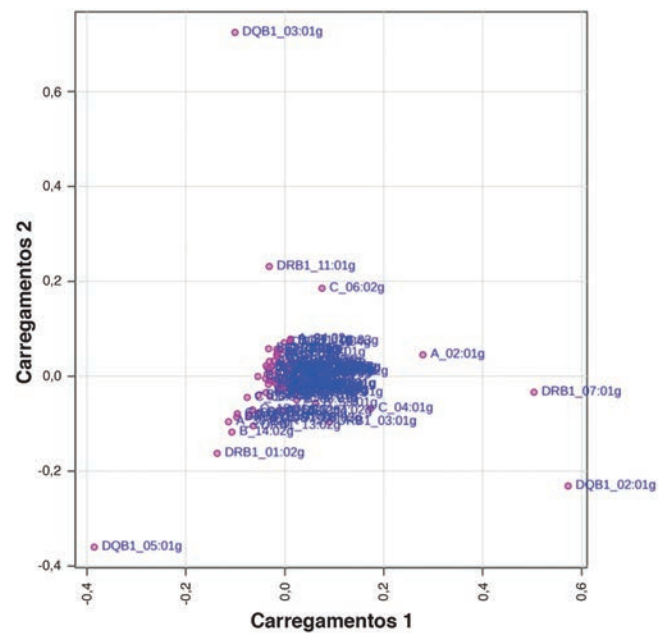


Figura 2 Gráfico de carregamentos da análise de componentes principais (ACP) comparando pacientes com doença leve (PASI < 10) e aqueles com doença moderada a grave (PASI ≥ 10). O gráfico de carregamentos da ACP exibe a contribuição dos alelos HLA para a diferenciação genética entre os subgrupos de psoríase estratificados pela gravidade da doença. A maioria dos alelos está concentrada perto do centro, indicando impacto discriminatório limitado na gravidade clínica. No entanto, *HLA-C*06:02g*, *HLA-DRB1*07:01g* e *HLA-DQB1*02:01g* aparecem mais distantes da origem, refletindo contribuição mais forte para a variância e sugerindo potencial modulação do fenótipo da doença. O padrão de dispersão corrobora arquitetura genética complexa na qual certos alelos de Classe II podem influenciar não apenas a suscetibilidade, mas também a expressão clínica da psoríase.

Entretanto, nenhum estudo anterior o relacionou com escores de estresse e psoríase. O *HLA-B*57* foi identificado como alelo de suscetibilidade para psoríase em populações caucasianas²⁵ e asiáticas⁸, bem como em estudos anteriores envolvendo a população brasileira.^{12,16} No entanto, a literatura não menciona especificamente o *HLA-B*57:02g* na psoríase.

O *HLA-B*13:02* foi relatado como alelo de suscetibilidade para psoríase na população chinesa⁸ e também foi associado

a doenças cardiovasculares.²⁶ O HLA-B*38:01 foi associado ao risco aumentado de desenvolver artrite psoriásica (APs) em indivíduos com psoríase.²⁷ Embora o HLA-B*37:01 não tenha sido bem documentado no contexto da psoríase, um estudo associou sua presença à resposta ao tratamento.²⁸ O HLA-C*01:02 foi identificado como alelo de risco para psoríase em uma população chinesa,²⁹ enquanto o HLA-C*18:01 foi associado à psoríase de difícil tratamento em uma população caucasiana europeia.⁴ Os demais alelos não foram relatados anteriormente como associados à psoríase.

Um grupo de pesquisa brasileiro anterior identificou a associação entre HLA-DRB1*15 e esclerose múltipla, mas não com psoríase³⁰ ou como fator protetor contra a doença.

Curiosamente, alguns alelos, particularmente HLA-DRB1*15:03 g e HLA-DQB1*02:02 g, exibiram efeitos protetores contra a psoríase na presente população brasileira, enfatizando ainda mais a complexa ligação entre fatores genéticos e suscetibilidade à doença. Contrariamente a achados anteriores na literatura, nos quais a associação entre psoríase e HLA-DQB1*02 foi relatada em uma população eslovaca,³¹ os presentes resultados indicaram que esse alelo confere proteção contra a doença.

A análise do par DRB1~DQB1 mostrou perda de DL, sugerindo recombinação parcial ou heterogeneidade alélica dentro desse segmento na população com psoríase. Tais achados podem refletir o impacto de forças seletivas associadas à doença ou a miscigenação genética única da população brasileira na distribuição de haplótipos HLA em pacientes com psoríase.

O desvio do equilíbrio de Hardy-Weinberg no *locus* HLA-DQB1 (tabela S1) pode ser consequência de subestruturas populacionais, uma vez que as frequências alélicas podem variar entre subgrupos, especificamente neste *locus* e condição, além disso, na ACP. Os alelos DQB1 apareceram em posições extremas tanto no gráfico de carregamento 1 quanto no gráfico de carregamento 2. Os presentes resultados com ACP nos gráficos de carregamento 1 e 2 discriminam predominantemente alelos de classe II para diferenciar controles de pacientes com psoríase, após correção de Bonferroni, DRB1*15:03 g (tabela 2) e risco com DQB1*05:01 g, que também apareceu nos gráficos de carregamento.

Os alelos de Classe II normalmente não estão associados à psoríase. O DQB1*02:02 foi anteriormente descrito como marcador farmacogenético e está associado a melhor resposta ao tratamento com acitretina.³² Em 2005, outro estudo brasileiro também encontrou associação entre os alelos DRB1*01:02/DQB1*05 (p < 0,05, RR=5,44) e HLA-DRB1*07:01/DQB1*03 (p < 0,02, RR=9,00), que se correlacionaram com o início precoce da doença, bem como associação com os haplótipos HLA-DRB1*01:02/DQB1*05 e HLA-DRB1*07:01/DQB1*03.³³ O alelo DQB1*05:01 é observado no presente estudo na figura 1.

O alelo DRB1*07 (OR=2,56) foi anteriormente relatado como associado à psoríase na população eslovaca, e o alelo DQB1*02 (OR=1,09).³¹ Isso também é observado (juntamente com o DQB1*05:01) na figura 1.

Em uma população chinesa Han, os alelos HLA-DQA1*01:04 e DQA1*02:01 foram associados a risco aumentado de psoríase, enquanto o alelo HLA-DQA1*05:01 apresentou efeito protetor contra a doença.³⁴ No entanto, os presentes resultados não demonstraram a presença desses alelos.

No gráfico de carregamento (fig. 1), alelos específicos de Classe II, particularmente HLA-DRB1*07:01 g, HLA-DQB1*02:01 g e HLA-DQB1*03:01 g, apresentaram maiores

distâncias de carregamento, sugerindo influência mais forte na distinção entre casos de psoríase e controles. Esses achados corroboram a ideia de que, embora a maioria dos alelos contribua minimamente para a variância genética total, certos *loci* podem exercer efeitos desproporcionais na definição dos perfis de suscetibilidade à doença na população brasileira. Alelos como DRB1*15:03 g e DQB1*02:02 g, identificados como protetores, aparecem em posições periféricas porque contribuem para a diferenciação entre pacientes e controles. Alelos de risco clássicos, como C*06:02 g e DRB1*07:01 g, também estão mais distantes do centro, confirmando sua importância no gráfico. O agrupamento central de vários alelos mostra aqueles sem impacto significativo na diferenciação.

HLA e gravidade

Os alelos HLA-A*34:02 g e HLA-B*50:01 g apresentaram frequências menores em pacientes com PASI moderada a grave do que em controles, enquanto o alelo DRB1*01:01 g foi detectado apenas em casos de PASI moderada a grave. A discrepância entre os presentes resultados e os da literatura pode ser atribuída ao menor tamanho da amostra de casos de doença leve (17,4%) em comparação com os casos de doença moderada a grave (82,5%).

Outro grupo brasileiro encontrou associação de doença mais grave em pacientes do sexo masculino com os alelos B*37, C*06, C*12 e DRB1*07, enquanto o alelo B*57 foi associado à doença leve.¹⁴

Um estudo mais amplo na população brasileira, com amostra maior de casos de doença leve, é necessário para pesquisas futuras.

Contudo, no gráfico de carregamento (fig. 2), os alelos HLA-DRB1*07:01 g, HLA-DQB1*02:01 g e HLA-C*06:02 g apresentaram maiores distâncias de carregamento, sugerindo papel potencial na modulação do fenótipo da doença e da intensidade inflamatória. Esses alelos, anteriormente associados à suscetibilidade na coorte geral, também parecem influenciar a estrutura genética de pacientes com formas clínicas mais graves. O padrão corrobora a hipótese de que, embora diversos *loci* contribuam para o risco da doença, alelos específicos de Classe I e II podem moldar ainda mais o espectro fenotípico e a resposta terapêutica da psoríase na população brasileira.

HLA e idade de início da psoríase

A análise univariada realizada mostrou que os alelos associados ao início da psoríase após os 30 anos (psoríase tipo 2) foram: A*23:01 g (p=0,006), A*30:01 g (p=0,003), B*15:03 g (p=0,078) e DQB1*03:03 (p=0,026). Em contrapartida, B*44:03 g (p=0,009) e C*07:02 g (p=0,015) foram detectados principalmente antes dos 30 anos; C*07:02 g foi cinco vezes mais frequente nesses pacientes jovens (14,5% × 3,3%).

Choonhakarn et al., em uma população tailandesa, identificaram os alelos HLA-A*01, A*02:07, A*30, B*08, B*13, B*46:01, B*57, C*01, C*06:02 (a associação mais forte) e DRB1*07 como associados à psoríase tipo I (início antes dos 30 anos), enquanto frequências mais altas de A*02:07, HLA-A*30, C*01 e DRB1*14:01 foram significativamente associadas ao início da psoríase após os 30 anos.³⁵ Em uma população turca, Atasoy

et al. descobriram que os alelos *B*57*, *HLA-Cw6* e *DRB1*07* estão significativamente associados à psoríase tipo I.³⁶

Kim et al. estudaram a população coreana e descobriram que o haplótipo *HLA-A*30-B*13-C*06:02-DRB1*07-DQA1*02-DQB1*02* é fator de alto risco para a doença, particularmente em idade precoce no sexo feminino.³⁷ O haplótipo *HLA-A*33-B*44-C*14:01-DRB1*13-DQA1*01-DQB1*06-DPB1*04:01* foi identificado como haplótipo protetor para psoríase, enquanto o haplótipo estendido *HLA-A1-B37-Cw0602-DRB1*10-DQA1*01-DQB1*05* foi considerado fator de alto risco para psoríase em coreanos.³⁷ A população paquistanesa discutida anteriormente apresentava alelos *HLA B*57*, *C*06:02* e *DQB1*03:03:02* que estavam fortemente associados à psoríase de início precoce, enquanto os alelos *B*15*, *DRB1*13:02* e *DQB1*03:03:02* estavam associados à psoríase de início tardio.²⁴

Este estudo apresentou algumas limitações que devem ser reconhecidas. O tamanho relativamente pequeno da amostra, particularmente no subgrupo com doença leve, pode ter limitado o poder estatístico para detectar associações genéticas sutis e afetado a generalização dos resultados. Além disso, o desenho transversal impede a avaliação longitudinal da progressão da doença e dos resultados em longo prazo associados a alelos HLA específicos. A dependência da idade de início autorrelatada introduz potencial viés de memória, e o uso de uma única avaliação PASI não leva em consideração a variabilidade intraindividual ao longo do tempo. No entanto, essa limitação foi atenuada pela incorporação de variáveis adicionais, como o uso anterior ou atual de tratamento sistêmico para classificar pacientes com doença moderada a grave. Além disso, dado o alto grau de miscigenação na população brasileira, subestruturas populacionais não detectadas podem ter influenciado as distribuições de frequência alélica, contribuindo para potenciais fatores de confusão. Apesar dessas limitações, este estudo fornece dados importantes e inéditos sobre as associações de HLA em uma coorte brasileira miscigenada, uma população sub-representada na pesquisa global sobre psoríase. O uso de abordagens estatísticas abrangentes, incluindo análises univariadas e de componentes principais, aumenta a robustez dos achados e destaca o potencial de certos alelos HLA como biomarcadores de suscetibilidade e gravidade da doença nessa população específica. Estudos longitudinais futuros, de maior porte, são necessários para confirmar essas associações e explorar ainda mais suas implicações clínicas.

Os achados deste estudo ressaltam a complexidade e a diversidade das associações de alelos HLA na psoríase em diferentes populações. Embora vários alelos tenham sido consistentemente associados à psoríase em diversas populações, o presente estudo contribui para o crescente conjunto de evidências que sugerem variações específicas de cada população nos fatores de risco genéticos. As diferenças observadas entre os presentes resultados e os relatados em outras populações destacam a necessidade de compreensão mais aprofundada de como a suscetibilidade genética varia entre as etnias.

Suporte financeiro

Este trabalho recebeu suporte financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ – bolsa E-26/202.683/2019) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – bolsa 310885/2022-0). A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) financiou a bolsa de doutorado de Ana Luisa Sampaio.

Contribuição dos autores

Ana Luisa Sampaio: Análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; aprovação da versão final do manuscrito.

Bruna Romana-Souza: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; aprovação da versão final do manuscrito.

Haizza Monteiro: Análise e interpretação dos dados; aprovação da versão final do manuscrito.

Jeane de Souza Nogueira: Obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; aprovação da versão final do manuscrito.

Danielle Angst Secco: Obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; aprovação da versão final do manuscrito.

Gilson Costa dos Santos Jr.: Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito.

Andrea Monte-Alto-Costa: Concepção e planejamento do estudo; revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; aprovação da versão final do manuscrito.

Flávia Cassia: Revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; aprovação da versão final do manuscrito.

Sueli Carneiro: Concepção e planejamento do estudo; revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; aprovação da versão final do manuscrito.

Luna Azulay-Abulafia: Concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; aprovação da versão final do manuscrito.

Luis Cristóvão Porto: Concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; análise estatística; revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; aprovação da versão final do manuscrito.

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.

Editor

Ana Maria Roselino

Apêndice. Material suplementar

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em doi:10.1016/j.abdp.2026.501258.

Referências

1. Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil - a geographical survey. *Int J Dermatol*. 2017;56:e167-8.

2. Prinz JC. Human leukocyte antigen-class I alleles and the autoreactive T cell response in psoriasis pathogenesis. *Front Immunol.* 2018;9:954.
3. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, Runarsdottir EH, Hauks-son VB, Upmanyu R, et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br J Dermatol.* 2003;148:233–5.
4. Galluzzo M, Andreani M, Testi M, Chimenti S, Talamonti M. HLA-C*18:01: a rare allele in the european caucasian population coinciding with difficult-to-treat plaque psoriasis. *Mol Diagn Ther.* 2016;20:227–30.
5. Mabuchi T, Ota T, Manabe Y, Ikoma N, Ozawa A, Terui T, et al. HLA-C*12:02 is a susceptibility factor in late-onset type of psoriasis in Japanese. *J Dermatol.* 2014;41:697–704.
6. Ho SS, Tsai TF. Associations between HLA-Cw1 and systemic treatment response of asian psoriasis patients. *Mol Diagn Ther.* 2022;26:541–9.
7. Onsun N, Pirmir S, Ozkaya D, Celik S, Rezvani A, Cengiz FP, et al. The HLA-Cw12 allele is an important susceptibility allele for psoriasis and is associated with resistant psoriasis in the Turkish population. *ScientificWorldJournal.* 2019;2019:7848314.
8. Zhao YE, Ma JX, Hu L, Xiao SX, Zhao YL. Meta-analysis of the association between psoriasis and human leucocyte antigen-B. *Br J Dermatol.* 2013;169:417–27.
9. Yin X, Low HQ, Wang L, Li Y, Ellinghaus E, Han J, et al. Genome-wide meta-analysis identifies multiple novel associations and ethnic heterogeneity of psoriasis susceptibility. *Nat Commun.* 2015;6:6916.
10. Guo H, Huang Y, Wu J, Zheng X, Ye L, Huang H, et al. Correlation analysis of the HLA-DPB1*05:01 and BTNL2 genes within the histocompatibility complex region with a clinical phenotype of psoriasis vulgaris in the Chinese Han population. *J Gene Med.* 2017;19:9–10.
11. Okada Y, Han B, Tsoi LC, Stuart PE, Ellinghaus E, Tejasvi T, et al. Fine mapping major histocompatibility complex associations in psoriasis and its clinical subtypes. *Am J Hum Genet.* 2014;95:162–72.
12. Cassia FF, Cardoso JF, Porto LC, Ramos ESM, Carneiro S. Association of HLA alleles and HLA haplotypes with psoriasis, psoriatic arthritis and disease severity in a miscegenated population. *Psoriasis (Auckl).* 2021;11:41–51.
13. Cardili RN, Deghaide NS, Mendes-Junior CT, Donadi EA, Souza CS. HLA-C and TNF gene polymorphisms are associated with psoriasis in Brazilian patients. *Int J Dermatol.* 2016;55:e16–22.
14. Magalhaes RF, Biral AC, Pancoto JA, Donadi EA, Mendes CT Jr, Magna LA, et al. Human leukocyte antigen (HLA) and single nucleotide polymorphisms (SNPs) tumor necrosis factor (TNF)-alpha -238 and -308 as genetic markers of susceptibility to psoriasis and severity of the disease in a long-term follow-up Brazilian study. *Int J Dermatol.* 2010;49:1133–40.
15. Biral AC, Magalhaes RF, Wastowski IJ, Simoes R, Donadi EA, Simoes AL, et al. Extensive genetic polymorphism in the haplotype STR-TNF and HLA class I with the onset and evolution of psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci.* 2009;55:137–8.
16. Biral AC, Magalhaes RF, Wastowski IJ, Simoes R, Donadi EA, Simoes AL, et al. Association of HLA-A, -B-C genes and TNF microsatellite polymorphism with psoriasis vulgaris: a study of genetic risk in Brazilian patients. *Eur J Dermatol.* 2006;16:523–9.
17. Sampaio AL, Romana B, Monteiro H, Nogueira J, Silva C, Monte-Alto-Costa A, et al. P29 Frequency of HLA-C*06:02 in a multiracial population in Brazil: a comparison between psoriasis patients and healthy controls. *Br J Dermatol.* 2024;191:ljae360.059.
18. Sampaio AL, Romana-Souza B, Cabral de Almeida Monteiro HC, Oliveira da Silva C, Azulay-Abulafia L. Frequency of TNFalpha, IL17RA, and Act1 genetic polymorphisms in a population with psoriasis compared with healthy individuals: results in a multi-racial population in Rio de Janeiro, Brazil. *Acta Derm Venereol.* 2025;105:adv42017.
19. da Silva JS, Visentainer JEL, Fabreti-Oliveira RA, de Souza FCB, Silva MNP, da Costa Sena A, et al. Common, intermediate and well-documented HLA alleles in the Brazilian population: an analysis of the Brazilian Bone Marrow Donor Registry (REDOME). *HLA.* 2025;105:e70051.
20. Kollman C, Maier M, Gragert L, Muller C, Setterholm M, Oudshoorn M, et al. Estimation of HLA-A, -B-DRB1 haplotype frequencies using mixed resolution data from a national registry with selective retyping of volunteers. *Hum Immunol.* 2007;68:950–8.
21. Excoffier L, Lischer HE. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Mol Ecol Resour.* 2010;10:564–7.
22. Pang Z, Chong J, Zhou G, de Lima Morais DA, Chang L, Barrette M, et al. MetaboAnalyst 5.0: narrowing the gap between raw spectra and functional insights. *Nucleic Acids Res.* 2021;49:W388–96.
23. Pang Z, Zhou G, Ewald J, Chang L, Hacarez O, Basu N, et al. Using MetaboAnalyst 5.0 for LC-HRMS spectra processing, multi-omics integration and covariate adjustment of global metabolomics data. *Nat Protoc.* 2022;17:1735–61.
24. Munir S, Rahman S, Rehman S, Saba N, Mazhar K, Nalwai A. The association of HLA alleles and haplotypes with age of disease onset in Pakistani psoriatic patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2023;184:202–10.
25. Hentzien M, Cuzin L, Raffi F, Jacomet C, Reynes J, Rey D, et al., Dat'AIDS study group. Factors associated with psoriasis in a French nationwide HIV cohort: the independent role of HLA-B*57:01. *AIDS.* 2020;34:1057–63.
26. Eder L, Abji F, Rosen CF, Chandran V, Cook RJ, Gladman DD. The association of HLA-class I genes and the extent of atherosclerotic plaques in patients with psoriatic disease. *J Rheumatol.* 2016;43:1844–51.
27. Eder L, Chandran V, Pellett F, Shanmugarajah S, Rosen CF, Bull SB, et al. Differential human leucocyte allele association between psoriasis and psoriatic arthritis: a family-based association study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1361–5.
28. Chiu HY, Huang PY, Jee SH, Hu CY, Chou CT, Chang YT, et al. HLA polymorphism among Chinese patients with chronic plaque psoriasis: subgroup analysis. *Br J Dermatol.* 2012;166:288–97.
29. Cai M, Huang H, Ran D, Zheng X, Wen L, Zhu Z, et al. HLA-C*01:02 and HLA-A*02:07 confer risk specific for psoriatic patients in Southern China. *J Invest Dermatol.* 2019;139:2045–8, e4.
30. Bettencourt A, Carvalho C, Leal B, Brás S, Lopes D, Martins da Silva A, et al. The protective role of HLA-DRB1(*)13 in autoimmune diseases. *J Immunol Res.* 2015;2015:948723.
31. Shawkatova I, Javor J, Parnicka Z, Kozub P, Zilinkova M, Frey P, et al. HLA-C DRB1 and DQB1 alleles involved in genetic predisposition to psoriasis vulgaris in the Slovak population. *Folia Microbiol (Praha).* 2013;58:319–24.
32. Zhou X, He Y, Kuang Y, Chen W, Zhu W. HLA-DQA1 and DQB1 alleles are associated with acitretin response in patients with psoriasis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2022;27:266.
33. Cardoso CB, Uthida-Tanaka AM, Magalhaes RF, Magna LA, Kraemer MH. Association between psoriasis vulgaris and MHC-DRB-DQB genes as a contribution to disease diagnosis. *Eur J Dermatol.* 2005;15:159–63.
34. Yang S, Ge HS, Zhang AP, Wei SC, Gao M, Wang HY, et al. Haplotype associations of the MHC with psoriasis vulgaris in Chinese Hans. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:399–405.
35. Choonhakarn C, Romphruk A, Puapairoj C, Jirattananapochai K, Romphruk A, Leelayuwat C. Haplotype associations of the major histocompatibility complex with psoriasis in Northeastern Thais. *Int J Dermatol.* 2002;41:330–4.
36. Atasoy M, Pirim I, Bayrak OF, Ozdemir S, Ikbil M, Erdem T, et al. Association of HLA class I and class II alleles with psoriasis vulgaris in Turkish population. influence of type I and II psoriasis. *Saudi Med J.* 2006;27:373–6.
37. Kim TG, Lee HJ, Youn JI, Kim TY, Han H. The association of psoriasis with human leukocyte antigens in Korean population and the influence of age of onset and sex. *J Invest Dermatol.* 2000;114:309–13.



ARTIGO ORIGINAL

Resposta ao tratamento na urticária crônica: análise de preditores clínico-laboratoriais^{☆,☆☆}



Joice Trigo da Fonseca ^{ID}*, Joanemile Pacheco de Figueiredo ^{ID},
Leila Vieira Borges Trancoso Neves ^{ID}, José Carlisson Santos de Oliveira ^{ID},
Janinne Souza de Oliveira ^{ID}, Vitória Rani Figueiredo ^{ID}
e Régis de Albuquerque Campos ^{ID}

Centro de Referência em Urticária, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil

Recebido em 2 de maio de 2025; aceito em 24 de agosto de 2025

PALAVRAS-CHAVE

Antagonistas dos
receptores
histamínicos;
Biomarcadores;
Omalizumabe;
Urticária crônica

Resumo

Fundamentos: A urticária crônica (UC) compromete a qualidade de vida, exigindo tratamento escalonado com anti-histamínicos H1 de segunda geração, omalizumabe e, em casos refratários, ciclosporina. Preditores de resposta terapêutica ainda não estão bem estabelecidos.

Objetivo: Avaliar fatores clínicos e laboratoriais associados à resposta ao tratamento em pacientes portadores de UC.

Métodos: Estudo transversal com 175 pacientes com UC acompanhados no Centro de Referência em Urticária (UCARE) do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (HUPES/UFBA) entre 2023/2024. Foram analisados dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais. A resposta ao tratamento foi avaliada por meio do *Urticaria Control Test* (UCT), considerados respondedores aqueles com escore ≥ 12 ou *Angioedema Control Test* (AECT) ≥ 10 .

Resultados: A maioria dos pacientes era do sexo feminino (80,6%), com média de idade de 45,3 anos. A urticária crônica espontânea (UCE) foi predominante (86,3%). Maior índice de massa corporal (IMC), início precoce, maior duração da doença e transtornos psiquiátricos foram associados a menor resposta aos anti-histamínicos H1 de segunda geração. Respondedores a esses fármacos tiveram menor duração da doença e menor proporção de mulheres em comparação aos que necessitaram de omalizumabe. Em usuários de omalizumabe, distúrbios mentais mantiveram associação com refratariedade. IgE total, eosinófilos, PCR, VHS, D-dímero e anti-TPO não se correlacionaram com a resposta terapêutica.

Limitações do estudo: Natureza transversal e dependência de prontuários clínicos, vies de informação e vies de seleção.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501261>

[☆] Como citar este artigo: Fonseca JT, Figueiredo JP, Neves LVBT, Oliveira JCS, Oliveira JS, Figueiredo VR, et al. Treatment response in chronic urticaria: analysis of clinical and laboratory predictors. *An Bras Dermatol*. 2026;101:501261.

^{☆☆} Trabalho realizado na Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: joicetrigo@yahoo.com.br (J.T. Fonseca).

Conclusões: IMC elevado, sexo feminino, início precoce dos sintomas, duração prolongada da doença e transtornos mentais foram associados a pior resposta ao tratamento da UC. Os exames laboratoriais avaliados não demonstraram valor preditivo para resposta ao tratamento.

© 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

A urticária crônica (UC) é caracterizada por placas eritematosas e pruriginosas acompanhadas ou não de angioedema por mais de seis semanas. Pode ser classificada como urticária crônica espontânea (UCE), quando ocorre sem fator desencadeante específico, ou urticária crônica induzida (UCInd), quando ocorre após estímulos específico, principalmente os físicos. Seu curso e duração são imprevisíveis, variando em média entre seis meses e cinco anos.¹ Estima-se que a UCE afete 0,5% a 1% da população mundial, sendo esta, equivalente a dois terços dos casos de UC, impactando negativamente a qualidade de vida do paciente.²

A fisiopatologia da UC ainda não foi completamente elucidada, mas o papel da histamina, bem como algumas citocinas pró-inflamatórias liberadas pelos mastócitos e basófilos, é indiscutível. O principal mecanismo associado à UCE é autoimune baseado na presença de autoanticorpos da classe G dirigidos aos receptores de alta afinidade de IgE (FcεRI) em mastócitos e basófilos ou à molécula de IgE circulante, além de autoanticorpos da classe IgE direcionados a diversos antígenos endógenos.³ A patogênese da UCInd ainda não é totalmente elucidada, mas os mecanismos envolvidos na UCE também parecem desempenhar um papel importante.⁴

O manejo terapêutico é escalonado conforme a gravidade e refratariedade ao tratamento e engloba o uso de anti-histamínicos H1 de segunda geração em doses padrão conforme recomendados em bula até doses quadruplicadas, anticorpo monoclonal anti-IgE (omalizumabe) e ciclosporina.¹

Apesar dos avanços no tratamento, o manejo da UC ainda se baseia em abordagem de tentativa e erro, com pouca capacidade de prever quais pacientes responderão a determinada etapa do tratamento, o que contribui para tempo mais longo até o controle total dos sintomas e eleva os custos associados à terapêutica.⁵

Nos últimos anos, diversos estudos têm buscado identificar marcadores clínicos e laboratoriais capazes de prever a resposta terapêutica em pacientes com UC, especialmente em relação aos anti-histamínicos H1 de segunda geração, omalizumabe e ciclosporina. Segundo revisão sistemática de Fok et al.,⁵ valores elevados no *Urticaria Activity Score* (UAS7), assim como níveis séricos aumentados de PCR e D-dímero, estão associados a menor resposta aos anti-histamínicos H1 de segunda geração. Já em relação ao omalizumabe, baixos níveis de IgE, teste do soro autólogo (TSA) positivo e teste de liberação de histamina dos basófilos (BHRA) positivo foram identificados como possíveis preditores de resposta insatisfatória ou tardia. Em contrapartida, no caso da ciclosporina, há evidências de que BHRA positivo e níveis reduzidos de IgE podem indicar melhor resposta ao tratamento.

De modo complementar, Giménez-Arnau et al.⁶ também observaram que alta atividade da doença, níveis aumentados de PCR, VHS e D-dímero são os principais preditores de resposta ausente ou insatisfatória aos anti-histamínicos H1 de segunda geração. Além disso, IgE basal baixa ou muito baixa, TSA positivo, teste de ativação de basófilos/liberação de histamina (BAT/BHRA +) positivo, basopenia, eosinopenia e D-dímero elevado foram associados a ausência de resposta ao omalizumabe, mas a uma boa resposta à ciclosporina. Por outro lado, níveis basais de IgE normais ou ligeiramente elevados, assim como a expressão aumentada do receptor FcεRI em basófilos, parecem indicar resposta mais rápida ao omalizumabe.

Apesar desses achados, ainda são escassas as evidências consolidadas na literatura sobre marcadores clínico-laboratoriais que orientem de maneira prática a escolha terapêutica, especialmente em contextos específicos como o brasileiro. Assim, ressalta-se a necessidade de mais estudos que validem esses achados em diferentes populações.

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo analisar possíveis preditores clínicos e laboratoriais de resposta ao tratamento em pacientes com UC acompanhados em um centro de referência, visando contribuir para um manejo mais personalizado e eficiente da doença.

Métodos

Desenho do estudo

Trata-se de estudo transversal, observacional, realizado com pacientes diagnosticados com UC, acompanhados no Centro de Referência em Urticária (UCARE), pertencente ao Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), em Salvador, Bahia, entre janeiro de 2023 e novembro de 2024.

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, sem restrição etária, com diagnóstico clínico de UC, definido como presença de urticária e/ou angioedema por mais de seis semanas, de acordo com as diretrizes internacionais da EAACI/GA²LEN/EDF/WAO.¹ Nos casos de UCInd, testes de provocação específicos foram realizados utilizando instrumentos padronizados como o FricTest® e o TempTest®.⁷

A amostra foi selecionada por conveniência, e os prontuários dos pacientes foram revisados conforme protocolo padronizado, com o objetivo de coletar informações sobre dados demográficos, características clínicas, resultados laboratoriais, tratamentos realizados e particularidades da UC. Não foi realizado cálculo prévio de tamanho amostral, pois o objetivo foi descritivo e exploratório, com análise de todos os casos atendidos no centro de referência no intervalo proposto.

Foram excluídos pacientes com outras lesões urticariformes que não correspondiam a UC, ausência de seguimento

Tabela 1 Dados demográficos e clínicos

Variável	Resultados
<i>Sexo feminino, n (%)</i>	141 (80,5)
<i>Idade em anos (n = 175)</i>	
Média (DP)	45,2 (18,02)
Mediana (Q1; Q3)	47,14 (37,00; 59,50)
Faixa	6–85,77
<i>IMC (kg/IMC (kg/m²), (n = 175*):</i>	
Média (DP)	27,92 (6,32)
Mediana (Q1; Q3)	27,60 (23,75; 32,05)
Faixa	13,30–47
<i>Categoria do IMC (n = 175), n (%)</i>	
Sobrepeso	60 (34,29)
Obesidade	58 (33,14)
Normal	50 (28,57)
Abaixo do peso	7 (4,00)
<i>Idade de início em anos (n = 171*):</i>	
Média (DP)	32,80 (18,08)
Mediana (Q1; Q3)	33,00 (19,00; 48,00)
Faixa	0–75
<i>Duração do tempo de doença em anos:</i>	
Média (DP)	11,92 (12,60)
Mediana (Q1; Q3)	8,00 (3,00; 16,50)
Faixa	0–77
<i>Angioedema (n = 175) – n (%)</i>	141 (80,57)
<i>Diagnóstico principal (n = 175) – n (%)</i>	
UCE	97 (55,43)
UCE + UCInd	54 (30,86)
UcInd isolada	24 (13,71)
<i>Manifestação clínica (n = 175) – n (%)</i>	
Apenas urticária	34 (19,42)
Urticária + angioedema	129 (73,71)
Angioedema isolado	12 (6,85)
<i>Especificação UCInd (n = 78) – n (%)</i>	
Dermografismo	54 (69,23)
Pressão	17 (21,79)
Calor	11 (14,10)
Solar	4 (5,13)
Colinérgica	4 (5,13)
Frio	1 (1,28)
<i>Comorbidades (n = 175) – n (%)</i>	
Desordem metabólica	83 (47,43)
Desordem atópica	70 (40,00)
Desordem cardiovascular	57 (32,57)
Hipersensibilidade a AINES	55 (31,43)
Desordem autoimune	40 (22,86)
Desordem mental	32 (18,29)

DP, desvio-padrão; Q1, primeiro quartil (percentil 25); Q3, terceiro quartil (percentil 75); IMC, índice de massa corpórea; UCE, urticária crônica espontânea; UCInd, urticária crônica induzida; AINES, anti-inflamatórios não esteroidais.

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 2 Dados laboratoriais

Variável	Resultados
<i>VHS elevado (n = 150) – n (%)</i>	71 (47,33)
<i>PCR positivo (n = 160) – n (%)</i>	35 (21,88)
<i>D-dímero elevado (n = 62) – n (%)</i>	15 (24,19)
<i>Eosinófilos (n = 164):</i>	
Média (DP)	196,83 (189,96)
Mediana (Q1; Q3)	138,50 (68,96; 273,25)
Faixa	0–1.112
≥ 50 – n (%)	135 (82,31)
< 50 – n (%)	29 (17,68)
<i>IgE total (n = 130):</i>	
Média (DP)	272 (448,4)
Mediana (Q1, Q3)	108,5 (39,1; 291,0)
Faixa	2–2.500
≥ 40 – n (%)	96 (73,8)
< 40 – n (%)	34 (26,2)
<i>Anti-TPO elevado (n = 153) – n (%)</i>	30 (19,61)

DP, desvio-padrão; Q1, primeiro quartil (percentil 25); Q3, terceiro quartil (percentil 75); VHS, velocidade de hemossedimentação; PCR, proteína C reativa; TPO, tireoperoxidase.

Fonte: Elaborado pela autora.

ou que não consentiram em participar do estudo. Dos pacientes abordados, apenas dois recusaram a participação.

Coleta de dados e exames laboratoriais

Os dados coletados incluíram sexo, idade, IMC, diagnóstico (UCE, UCInd ou UCE + UCInd), duração da doença, idade de início dos sintomas, presença de angioedema, hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), comorbidades associadas (metabólicas, autoimunes, psiquiátricas, atópicas, cardiovasculares e mentais) e exames laboratoriais.

Foram avaliados os seguintes exames: IgE total (valores < 40 UI/mL considerados baixos)⁵ eosinófilos (< 50 células/μL definidos como eosinopenia),⁸ PCR, VHS, D-dímero e anti-TPO. Os exames foram realizados no laboratório de Imunologia e Biologia Molecular do Instituto de Ciências da Saúde da UFBA ou em outros serviços conveniados ao SUS ou laboratórios privados. Em pacientes em uso de omalizumabe, consideraram-se apenas valores de IgE obtidos antes da sua primeira aplicação.⁹

Monitorização da resposta

A resposta terapêutica foi avaliada por meio do *Urticaria Control Test* (UCT); foi considerado controle adequado o escore ≥ 12.¹⁰ Em casos de angioedema isolado, utilizou-se o *Angioedema Control Test* (AECT), com escore ≥ 10 como resposta satisfatória.¹¹ Optou-se pela utilização do UCT por apresentar melhor aplicabilidade e compreensão pelos pacientes durante as consultas, aplicado com orientação médica

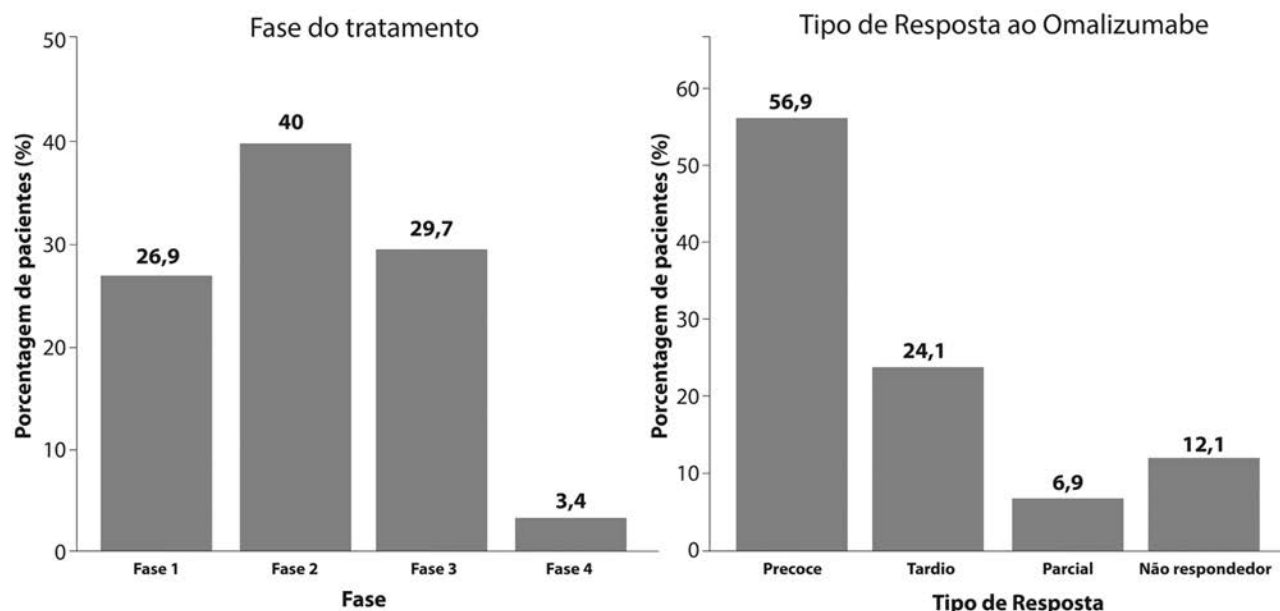


Figura 1 Dados do tratamento.

no momento do atendimento. Embora o UAS7 tenha sido inicialmente considerado, sua aplicação exige preenchimento diário por sete dias consecutivos antes da consulta pelo próprio paciente, o que se mostrou de difícil adesão e seguimento e poderia comprometer a fidedignidade dos dados.

Aspectos do tratamento

Os pacientes foram categorizados em quatro fases de tratamento, conforme o manejo vigente: fase 1, com anti-histamínicos H1 de segunda geração em dose padrão ou duplicada; fase 2, com anti-histamínicos H1 de segunda geração em doses triplicadas ou quadruplicadas; fase 3, com uso de omalizumabe; e fase 4, com imunossuppressores. O tempo mínimo de permanência em cada fase (1 e 2) foi de quatro semanas, podendo haver variações conforme a disponibilidade de agendamento das consultas e o fluxo de atendimento no serviço.

Para a resposta ao omalizumabe foram considerados respondedores os pacientes que alcançaram $UCT \geq 12$; respondedores parciais aqueles que não atingiram esse valor, mas apresentaram aumento ≥ 3 pontos no UCT (diferença mínima clinicamente significativa);¹² e não respondedores os pacientes que não demonstraram melhora no escore após, no mínimo, seis meses de uso contínuo do medicamento.

Os pacientes respondedores ao omalizumabe foram ainda classificados quanto ao tempo de resposta: resposta precoce, quando a melhora foi observada após a primeira aplicação; e resposta tardia, quando a melhora ocorreu apenas após aplicações subsequentes.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o uso de testes qui-quadrado, exato de Fisher, teste t de Student, Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis, conforme a natureza e a

distribuição das variáveis, além de curvas ROC e medidas de tamanho de efeito, como V de Cramer, d de Cohen e Qui-quadrado, seguindo recomendações da literatura. Todas as análises foram conduzidas no software *R* versão 4.3.3 (R Core Team, 2023) e consideraram um nível de significância (α) de 5%.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (CAAE: 65818222.9.0000.0049). Os pacientes foram convidados a participar durante suas consultas agendadas com o médico assistente, momento em que era apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), autorizando tanto a coleta de dados adicionais quanto a consulta aos prontuários médicos.

Resultados

Caracterização da amostra

Foram incluídos 175 pacientes com UC, dos quais 80,6% do sexo feminino, com média de idade de 45,3 anos. UCE foi o subtipo mais frequente (55,4%), seguido por combinação de UCE e UCInd (30,9%) e UCInd isolada em 13,7%. O angioedema esteve presente em 80% dos casos, e a apresentação clínica da UCE mais comum foi a associação entre urticária e angioedema (73%) (tabela 1).

As comorbidades mais prevalentes foram: desordens metabólicas (47,4%), atópicas (40%), cardiovasculares (33%), hipersensibilidade a AINEs (31%), autoimunes (23%) e transtornos mentais (18%) (tabela 1).

Quanto ao tratamento, 66,9% estavam em uso exclusivo de anti-histamínicos H1 de segunda geração, 29,7% faziam uso de omalizumabe e 3,4% usavam imunossuppressores. A

distribuição por fases foi: 26,9% na fase 1, 40% na fase 2, 29% na fase 3 e 3,4% na fase 4. Apenas cerca de 10% dos pacientes responderam ao anti-histamínico H1 de segunda geração em dose padrão. Entre os que usaram omalizumabe, 56,9% tiveram resposta precoce, 24% resposta tardia, 12% não responderam e 6,8% apresentaram resposta parcial (fig. 1).

Os exames laboratoriais mostraram alterações em parte da amostra: PCR elevado em 21,9%, VHS em 47,3%, D-dímero em 24,2% e anti-TPO em 19,6%. A média de eosinófilos foi de 196,8 células/ μ L, com eosinopenia em 17% dos casos. A IgE total apresentou média de 272 UI/mL, com 73,8% dos pacientes apresentando níveis $\geq$ 40 UI/mL (tabela 2).

Análises comparativas

A análise comparativa entre os pacientes que responderam à dose padrão ou duplicada de anti-histamínicos H1 de segunda geração e aqueles que necessitaram de doses aumentadas não revelou diferenças estatisticamente significantes em relação às variáveis demográficas, clínicas, presença de comorbidades e exames laboratoriais avaliados (tabela 3).

Por outro lado, ao comparar os pacientes respondedores a anti-histamínicos H1 de segunda geração com aqueles que necessitaram de omalizumabe, observaram-se diferenças significantes quanto ao sexo e à duração da doença. A proporção de mulheres foi maior entre os usuários de omalizumabe, enquanto os pacientes que responderam aos anti-histamínicos H1 apresentaram menor tempo médio de doença. As demais variáveis analisadas não mostraram diferenças estatísticas entre os grupos (tabela 4).

Quando analisados de maneira estratificada por fase de tratamento, observou-se que, entre os pacientes respondedores aos anti-histamínicos H1 de segunda geração em doses padrão ou duplicadas (fase 1), o IMC foi significativamente menor em comparação aos não respondedores. Nenhuma outra variável apresentou diferença significativa (tabela 5).

Entre os pacientes que necessitaram de doses aumentadas de anti-histamínicos H1 de segunda geração (fase 2), os não respondedores apresentaram início mais precoce dos sintomas, maior duração da doença e maior prevalência de distúrbios mentais. Esses fatores se destacaram como possíveis marcadores de refratariedade nessa fase terapêutica, enquanto as demais variáveis analisadas não diferiram estatisticamente (tabela 6).

Para os pacientes que necessitaram de omalizumabe, a presença de distúrbios mentais também foi significativamente mais frequente entre os pacientes que não responderam ao tratamento (tabela 7). As demais variáveis também não apresentaram associação estatística com resposta ao tratamento.

Em relação ao tipo de UC (UCE, UCInd ou UCE + UCInd), não foram observadas diferenças significantes no perfil de resposta ao tratamento, seja com doses padrão, aumentadas de anti-histamínicos H1 ou com omalizumabe (tabela 8). Do mesmo modo, não foram identificadas associações estatisticamente significantes entre os subtipos de resposta ao omalizumabe e os níveis séricos de IgE total ou de anti-TPO. Embora os diferentes subgrupos não tenham diferido globalmente quanto aos níveis de IgE, os respondedores parciais apresentaram médias significantemente inferiores em

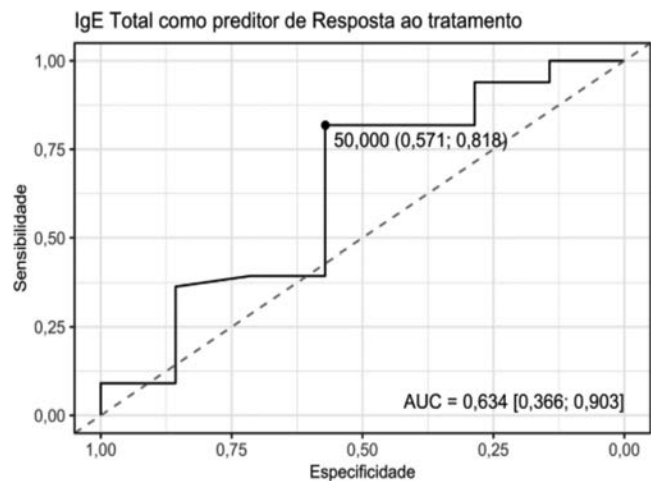


Figura 2 Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para IgE Total como preditor de Resposta ao tratamento. Nota: AUC indica a área sob a curva. Os valores entre colchetes representam o intervalo de confiança 95%. O ponto destacado corresponde ao melhor ponto de corte, de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. Os valores entre parênteses correspondem, respectivamente, à especificidade e à sensibilidade para o ponto de corte destacado. O grupo Sim apresenta valores de IgE Total, em média, superiores aos do grupo Não.

comparação aos demais tipos de resposta, com todos os casos deste grupo apresentando níveis abaixo de 40 UI/mL. Não foram observadas diferenças entre os níveis de IgE entre pacientes com resposta precoce ou tardia, tampouco entre os níveis de anti-TPO nos distintos perfis de resposta (tabela 9).

Por fim, a análise da curva ROC avaliando a capacidade preditiva da IgE total na resposta ao omalizumabe demonstrou desempenho limitado. A área sob a curva (AUC) foi de 0,634 ($p=0,327$), com intervalo de confiança que inclui o valor 0,5 indicando ausência de discriminação estatisticamente significativa. O ponto de corte identificado foi de 50 UI/mL, com sensibilidade de 81,8% e especificidade de 57,1% (fig. 2).

Discussão

Este estudo avaliou preditores clínicos e laboratoriais de resposta ao tratamento em 175 pacientes com UC acompanhados em um centro de referência. A análise evidenciou que variáveis clínicas como IMC elevado, sexo feminino, início precoce dos sintomas, duração prolongada da doença e presença de transtornos mentais estiveram associadas a pior resposta terapêutica, especialmente nas fases iniciais do tratamento com anti-histamínicos H1 de segunda geração.

Entre os pacientes que respondiam ou não a doses baixas de anti-histamínicos H1, o IMC elevado foi significantemente mais frequente nos não respondedores, reforçando dados prévios que associam obesidade à maior gravidade da UC, menor controle dos sintomas e maior duração de doença, possivelmente em virtude da inflamação crônica de baixo grau com maiores concentrações de citocinas como a IL-6.^{13,14}

Tabela 3 Comparação entre pacientes que respondem à dose padrão ou duplicada de anti-histamínicos H1 e os que necessitam de doses maiores (n = 86)

Variável	Responde à dose padrão ou duplicada (n = 39)	Responde apenas a doses maiores (n = 47)	p	TE
<i>Sexo feminino, n (%)</i>	28 (71,79)	35 (74,47)	0,973 ^a	0,004
<i>Idade em anos:</i>				
Média (DP)	44,37 (20,46)	46,01 (19,47)	0,591 ^b	-0,058
<i>IMC (kg/m²):</i>				
Média (DP)	25,77 (5,51)	27,62 (6,84)	0,176 ^c	-0,295
<i>Idade de início dos sintomas:</i>				
Média (DP)	30,86 (19,46)	37,26 (19,0)	0,151 ^b	-0,158
<i>Tempo de doença (anos):</i>				
Média (DP)	12,22 (16,0)	9,02 (11,3)	0,174 ^b	0,149
<i>Presença de angioedema, n (%)</i>	29 (74,4)	41 (87,2)	0,212 ^a	0,135
<i>Diagnóstico principal n (%)</i>			0,959 ^a	0,031
UCE	23 (59,0)	29 (61,7)		
UCE + UCInd	11 (28,2)	12 (25,5)		
UCInd isolada	5 (12,8)	6 (12,8)		
<i>Comorbidades n (%):</i>				
Desordem metabólica	15 (38,5)	24 (51,1)	0,342 ^a	0,103
Desordem autoimune	12 (30,8)	13 (27,7)	0,938 ^a	0,008
Desordem mental	4 (10,3)	3 (27,7)	0,907 ^a	0,028
Desordem atópica	18 (46,2)	20 (42,6)	0,907 ^a	0,013
Desordem cardiovascular	14 (35,9)	11 (23,4)	0,302 ^a	0,111
Hipersensibilidade a AINES	13 (33,3)	14 (29,8)	0,905 ^a	0,013
<i>VHS – n (%):</i>			0,433 ^a	0,094
Elevado	12 (44,4)	24 (57,1)		
Normal	15 (55,56)	18 (42,86)		
<i>PCR – n (%):</i>			0,169 ^b	0,049
Positivo	7 (19,4)	6 (13,3)		
Normal	29 (80,56)	39 (86,67)		
<i>D-dímero – n (%):</i>			1,000 ^d	0,000
Elevado	3 (21,4)	4 (28,6)		
Normal	11 (78,57)	10 (71,43)		
<i>Eosinófilos (células/μL):</i>				
Média (DP)	151,4 $\pm$ 139,2	210,6 $\pm$ 192,4	0,169 ^b	-0,152
<i>IgE total (UI/mL):</i>				
Média (DP)	230,5 (288,17)	332,9 (579,11)	0,834 ^b	-0,026
< 40 UI/mL – n (%)	8 (29,63)	10 (23,81)	0,798 ^a	0,031
$\geq$ 40 UI/mL – n (%)	19 (70,4)	32 (76,2)	0,798 ^a	0,031
<i>Anti-TPO – n (%):</i>			1,000 ^a	0,000
Elevado	7 (21,2)	8 (20,0)		
Normal	26 (78,79)	32 (80,00)		

DP, desvio-padrão; IMC, índice de massa corporal; UCE, urticária crônica espontânea; UCInd, urticária crônica induzida; AINES, anti-inflamatórios não esteroidais; VHS, velocidade de hemossedimentação; PCR, proteína C reativa; TPO, peroxidase.

^a Teste Qui-Quadrado de independência.

^b Teste de Mann-Whitney.

^c Teste-t independente.

^d Teste exato de Fisher.

TE, tamanho de efeito. Foram calculados os seguintes tamanhos de efeito: *d* de Cohen, para o teste-t independente; *r*, para o teste de Mann-Whitney; *V* de Cramer, para os testes exato de Fisher e Qui-Quadrado de independência.

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 4 Comparação do perfil clínico e laboratorial de pacientes que respondem a anti-histamínicos e os que respondem ao Omalizumabe (n = 133)

Variável	Responde a anti-histamínicos (n = 86)	Respondedor ao omalizumabe (n = 47)	p	TE
Sexo, n (%):			0,009 ^a	0,226
Feminino	63 (73,26) [#]	44 (93,62) [#]		
Masculino	23 (26,74) [#]	3 (6,38) [#]		
Idade em anos:			0,596 ^b	0,046
Média (DP)	45,27 (19, 82)	45,37 (16, 40)		
Mediana (Q1; Q3)	49,50 (33,22; 60,00)	45,95 (38,37; 57,61)		
IMC (kg/m²):			0,068 ^c	-0,333
Média (DP)	26,78 (6,31)	28,88 (6,28)		
Mediana (Q1; Q3)	27,55 (23,00; 30,42)	45,95 (38,37; 57,61)		
Idade de início em anos:			0,097 ^b	0,146
Média (DP)	34,41 (19,36)	29,15 (15,75)		
Mediana (Q1; Q3)	40,00 (15,00; 49,50)	30,00 (17,50; 36,75)		
Tempo de doença:			< 0,001 ^b	-0,310
Média (DP)	10,45 (13,62)	15,11 (11,35)		
Mediana (Q1; Q3)	7,00 (3,00; 10,00)	11,00 (6,00; 21,00)		
Angioedema n (%):	70 (81,40)	41 (87,23)	0,534 ^a	0,054
Diagnóstico principal n (%):			0,668 ^a	0,078
UCE	52 (60,74)	26 (55,32)		
UCE + UCInd	23 (26,74)	16 (34,04)		
UCInd isolada	11 (12,79)	5 (10,64)		
Comorbidades n (%):			0,653 ^a	0,653 ^a
Desordem metabólica	39 (45,35)	24 (51,06)	0,106 ^a	0,140
Desordem autoimune	25 (29,07)	7 (14,89)	1,000 ^d	0,000
Desordem mental	7 (8,14)	4 (8,51)	0,232 ^a	0,104
Desordem atópica	38 (44,19)	15 (31,91)	0,255 ^a	0,099
Desordem cardiovascular	25 (29,07)	19 (40,43)	1,000 ^a	0,000
Hipersensibilidade a AINES – n (%)	27 (31,40)	14 (29,79)		
VHS n (%):			0,460 ^a	0,070
Elevado	36 (52,17)	19 (43,18)		
Normal	33 (47,83)	25 (56,82)		
PCR, n (%):			0,140 ^a	0,132
Positivo	13 (16,05)	13 (28,89)		
Normal	68 (83,95)	32 (71,11)		
D-dímero, n (%):			1,000 ^a	0,000
Elevado	7 (25,00)	5 (25,00)		
Normal	21 (75,00)	15 (75,00)		
Eosinófilos:			0,300 ^b	-0,093
Média (DP):	185,36 (173,26)	230,28 (238,30)		
Mediana (Q1; Q3):	137,00 (61,50; 255,75)	153,45 (92,88; 280,25)		
IgE total:				
Média (DP)*	292,85 (486,31)	331 (506,5)	0,740 ^b	-0,033
Mediana (Q1; Q3)	111,0 (39,5; 313,0)	111,0 (64,8; 419,5)	0,740 ^b	-0,033
< 40 – n (%)	18 (26,09)	6 (18,8)	0,579 ^a	0,055
≥ 40 – n (%)	51 (73,91)	26 (81,2)	0,579 ^a	0,055
Anti-TPO, n (%):			1,000 ^a	0,000
Elevado	15 (20,55)	9 (20,00)		
Normal	58 (79,45)	36 (80,00)		

DP, desvio-padrão; Q1, primeiro quartil (percentil 25); Q3, terceiro quartil (percentil 75); IMC, índice de massa corporal; UCE, urticária crônica espontânea; UCInd, urticária crônica induzida; AINES, anti-inflamatórios não esteroidais; VHS, velocidade de hemossedimentação; PCR, proteína C reativa; TPO, peroxidase.

^a Teste Qui-Quadrado de independência.

^b Teste de Mann-Whitney.

^c Teste-t independente.

^d Teste exato de Fisher.

TE, tamanho de efeito. Foram calculados os seguintes tamanhos de efeito: *d* de Cohen, para o teste-t independente; *r*, para o teste de Mann-Whitney; *V* de Cramer, para os testes exato de Fisher e Qui-Quadrado de independência.

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 5 Comparação dos pacientes respondedores versus não respondedores à fase 1 quanto ao seu perfil clínico e laboratorial (n = 174)

Variável	Não (n:135)	Sim (n:39)	p	TE
Sexo – n (%):			0,187 ^a	0,100
Feminino	112 (82,96)	28 (71,79)		
Masculino	23 (17,04)	11 (28,21)		
Idade em anos:			0,887 ^b	0,011
Média (DP):	45,53 (17,39)	44,37 (20,46)		
Mediana (Q1; Q3):	48,00 (38,00; 59,50)	47,00 (33,14; 59,50)		
IMC (kg/m²)			0,015 ^c	0,445
Média (DP):	28,55 (6,44)	25,77 (5,51)		
Mediana (Q1; Q3):	27,90 (23,85; 32,50)	27,10 (22,60; 29,05)		
Idade de início em anos			0,528 ^b	0,048
Média (DP):	33,26 (17,76)	30,86 (19,46)		
Mediana (Q1; Q3):	34,00 (20,00; 48,00)	29,00 (15,00; 47,00)		
Tempo de doença em anos:			0,711 ^b	0,028
Média (DP):	11,90 (11,58)	12,22 (16,00)		
Mediana (Q1; Q3):	8,00 (4,00; 17,00)	7,00 (3,00; 13,00)		
Angioedema – n (%)	112 (82,96)	29 (74,36)	0,329 ^a	0,074
Diagnósticos principais – n (%):			0,899 ^a	0,035
UCE	74 (54,81)	23 (58,97)		
UCE + UCInd	42 (31,11)	11 (28,21)		
UCInd isolada	19 (14,07)	5 (12,82)		
Comorbidades, n (%):				
Desordem metabólica	68 (50,37);	15 (38,46);	0,259 ^a	0,086
Desordem autoimune	28 (20,74);	12 (30,77);	0,273 ^a	0,083
Desordem mental	28 (20,74);	4 (10,26);	0,210 ^a	0,095
Desordem atópica	51 (37,78);	18 (46,15)	0,450 ^a	0,057
Desordem cardiovascular	43 (31,85);	14 (35,90)	0,779 ^a	0,021
Hipersensibilidade a AINES	42 (31,11)	13 (33,33)	0,946 ^a	0,005
VHS – n (%):			0,876 ^a	0,013
Elevado	59 (48,36)	12 (44,44)		
Normal	63 (51,64)	15 (55,56)		
PCR – n (%):			0,864 ^a	0,014
Positivo	28 (22,58)	7 (19,44)		
Normal	96 (77,42)	29 (80,56)		
D-dímero – n (%):			1,000 ^d	0,000
Elevado	12 (25,00)	3 (21,43)		
Normal	36 (75,00)	11 (78,57)		
Eosinófilos:			0,119 ^b	0,122
Média (DP):	210,61 (200,32)	151,41 (139,23)		
Mediana (Q1; Q3):	144,50 (83,38; 278,00)	119,00 (59,50; 170,00)		
IgE total:				
Média (DP):	289 (482,2)	230,53 (288,17)	0,841 ²	– 0,018
Mediana (Q1; Q3):	105,0 (40,4; 281,0)	109,0 (36,4; 309,5)	0,841 ^b	– 0,018
< 40 – n (%)	26 (25,2)	8 (29,63)	0,829 ^a	0,019
≥ 40 – n (%)	77 (74,8)	19 (70,37)	0,829 ^a	0,019
Anti-TPO – n (%):			1,000 ^a	0,000
Elevado	23 (19,33)	7 (21,21)		
Normal	96 (80,67)	26 (78,79)		

DP, desvio-padrão; Q1, primeiro quartil (percentil 25); Q3, terceiro quartil (percentil 75); IMC, índice de massa corporal; UCE, urticária crônica espontânea; UCInd, urticária crônica induzida; AINES, anti-inflamatórios não esteroidais; VHS, velocidade de hemossedimentação; PCR, proteína C reativa; TPO, peroxidase.

^a Teste Qui-Quadrado de independência.

^b Teste de Mann-Whitney.

^c Teste-t independente.

^d Teste exato de Fisher.

TE, tamanho de efeito. Foram calculados os seguintes tamanhos de efeito: *d* de Cohen, para o teste-t independente; *r*, para o teste de Mann-Whitney; *V* de Cramer, para os testes exato de Fisher e Qui-Quadrado de independência.

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 6 Comparação dos pacientes respondedores versus não respondedores à fase 2 quanto ao seu perfil clínico e laboratorial (n = 128)

Variável	Não (n = 81)	Sim (n = 47)	p	TE
Sexo – n (%):			0,096 ^a	0,147
Feminino	71 (87,65)	35 (74,47)		
Masculino	10 (12,35)	12 (25,53)		
Idade em anos:			0,280 ^b	0,280 ^b
Média (DP)	44,58 (16,26)	46,01 (19,47)		
Mediana (Q1; Q3)	44,00 (38,00; 55,23)	51,00 (34,98; 60,50)		
IMC (kg/m²):			0,203 ^c	0,235
Média (DP)	29,17 (6,43)	27,62 (6,84)		
Mediana (Q1; Q3)	27,60 (24,20; 34,00)	27,90 (23,20; 32,10)		
Idade de início em anos:			0,036 ^c	– 0,393
Média (DP)	30,42 (16,42)	37,26 (19,00)		
Mediana (Q1; Q3)	30,00 (19,75; 40,00)	42,00 (21,75; 50,00)		
Tempo de doença em anos:			0,001 ^b	0,285
Média (DP)	13,38 (10,41)	9,02 (11,34)		
Mediana (Q1; Q3)	10,50 (5,00; 20,00)	6,00 (2,25; 8,00)		
Angioedema – n (%)	66 (81,48)	41 (87,23)	0,549 ^a	0,053
Diagnósticos principais:			0,464 ^a	0,109
UCE	41 (50,62)	29 (61,70)		
UCE + UCInd	28 (34,57)	12 (25,53)		
UCInd isolada	12 (14,81)	6 (12,77)		
Comorbidades: n (%)				
Desordem metabólica	40 (49,38)	24 (51,06)	1,000 ^a	0,000
Desordem autoimune	14 (17,28)	13 (27,66)	0,245 ^a	0,103
Desordem mental	23 (28,40) [#]	3 (6,38) [#]	0,006 ^a	0,244
Desordem atópica	28 (34,57)	20 (42,55)	0,478 ^a	0,063
Desordem cardiovascular	29 (35,80)	11 (23,40)	0,207 ^a	0,111
Hipersensibilidade a AINES	25 (30,86)	14 (29,79)	1,000 ^a	0,000
VHS – n (%):			0,336 ^a	0,088
Elevado	35 (46,05)	24 (57,14)		
Normal	41 (53,95)	18 (42,86)		
PCR – n (%):			0,075 ^a	0,163
Positivo	22 (29,33)	6 (13,33)		
Negativo	53 (70,67)	39 (86,67)		
D-dímero – n (%):			1,000 ^d	0,000
Elevado	8 (25,81)	4 (28,57)		
Normal	23 (74,19)	10 (71,43)		
Eosinófilos:			0,845 ^b	– 0,018
Média (DP)	207,20 (209,86)	210,63 (192,35)		
Mediana (Q1; Q3):	139,00 (83,50; 273,00)	145,00 (69,92; 276,50)		
IgE total:				
Média (DP)	246,4 (407,4)	332,9 (579,1);	0,498 ^b	– 0,068
Mediana (Q1; Q3)	139,00 (83,50; 273,00)	145,00 (69,92; 276,50)	0,498 ^b	– 0,068
< 40 – n (%)	15 (29,9)	10 (23,8)	1,000 ^a	0,000
≥ 40 – n (%)	43 (74,1)	32 (76,2)	1,000 ^a	0,000
Anti-TPO – n (%):			1,000 ^a	0,000
Elevado	14 (18,67)	8 (20,00)		
Normal	61 (81,33)	32 (80,00)		

DP, desvio-padrão; Q1, primeiro quartil (percentil 25); Q3, terceiro quartil (percentil 75); IMC, índice de massa corporal; UCE, urticária crônica espontânea; UCInd, urticária crônica induzida; AINES, anti-inflamatório não esteroidais; VHS, velocidade de hemossedimentação; PCR, proteína C reativa; TPO, peroxidase.

^a Teste Qui-Quadrado de independência.

^b Teste de Mann-Whitney.

^c Teste-t independente.

^d Teste exato de Fisher.

TE, Tamanho de Efeito. Foram calculados os seguintes tamanhos de efeito: *d* de Cohen, para o teste-t independente; *r*, para o teste de Mann-Whitney; *V* de Cramer, para os testes exato de Fisher e Qui-Quadrado de independência.

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 7 Comparação dos pacientes respondedores versus não respondedores à fase 3 quanto ao seu perfil clínico e laboratorial (n = 58)

Variável	Não (n = 11)	Sim (n = 47)	p	TE
Sexo – n (%):			1,000 ^a	0,000
Feminino	10 (90,91)	44 (93,62)		
Masculino	1 (9,09)	3 (6,38)		
Idade em anos:			0,056 ^b	– 0,653
Média (DP)	35,03 (12,88)	45,37 (16,40)		
Mediana (Q1; Q3)	39,00 (27,69; 42,50)	45,95 (38,37; 57,61)		
IMC (kg/m²):			0,941 ^b	– 0,025
Média (DP)	28,72 (7,63)	28,88 (6,28)		
Mediana (Q1; Q3)	28,90 (22,70; 32,50)	27,20 (24,40; 33,90)		
Idade de início em anos:			0,494 ^b	– 0,231
Média (DP)	25,55 (15,00)	29,15 (15,75)		
Mediana (Q1; Q3)	25,00 (19,50; 34,50)	30,00 (17,50; 36,75)		
Tempo de doença em anos:			0,103 ^c	– 0,217
Média (DP)	9,45 (6,44)	15,11 (11,35)		
Mediana (Q1; Q3):	7,00 (5,00; 16,00)	11,00 (6,00; 21,00)		
Angioedema – n (%):	9 (81,82)	41 (87,23)	0,639 ^a	0,000
Diagnóstico principal			0,465 ^a	0,153
UCE	4 (36,36);	26 (55,32);		
UCE + UCInd	5 (45,45);	16 (34,04);		
UCInd isolada	2 (18,18)	5 (10,64)		
Comorbidades – n (%):				
Desordem metabólica	5 (45,45)	24 (51,06)	1,000 ^d	0,000
Desordem autoimune	2 (18,18)	7 (14,89)	1,000 ^a	0,000
Desordem mental	8 (72,73) [#]	4 (8,51) [#]	< 0,001 ^a	0,567
Desordem atópica	4 (36,36)	15 (31,91)	1,000 ^a	0,000
Desordem cardiovascular	3 (27,27)	19 (40,43)	0,507 ^a	0,061
Hipersensibilidade a AINES	3 (27,27)	14 (29,79)	1,000 ^a	0,000
VHS – n (%):			0,501 ^a	0,056
Elevado	3 (30,00)	19 (43,18)		
Normal	7 (70,00)	25 (56,82)		
PCR – n (%):			1,000 ^a	0,000
Positivo	2 (22,22)	13 (28,89)		
Normal	7 (77,78)	32 (71,11)		
D-dímero – n (%):			0,481 ^a	0,000
Elevado	1 (50,00)	5 (25,00)		
Normal	1 (50,00)	15 (75,00)		
Eosinófilos:			0,106 ^c	– 0,222
Média (DP)	123,73 (119,26)	230,28 (238,30)		
Mediana (Q1; Q3)	91,15 (45,25; 130,25)	153,45 (92,88; 280,25)		
IgE total:				
Média (DP)	229,4 (319,4)	331,6 (506,5)	0,407 ^c	– 0,134
Mediana (Q1; Q3)	135,6 (24,0; 280,0)	111,0 (64,8; 419,5)	0,407 ^c	– 0,134
< 40 – n (%)	3 (37,5)	6 (18,8)	0,348 ^a	0,105
≥ 40 – n (%)	5 (62,5)	26 (81,2)	0,348 ^a	0,105
Anti-TPO – n (%):			0,668 ^a	0,039
Elevado	1 (10,00)	9 (20,00)		
Normal	9 (90,00)	36 (80,00)		

DP, desvio-padrão; Q1, primeiro quartil (percentil 25); Q3, terceiro quartil (percentil 75); IMC, índice de massa corporal; UCE, urticária crônica espontânea; UCInd, urticária crônica induzida; AINES, anti-inflamatórios não esteroidais; VHS, velocidade de hemossedimentação; PCR, proteína C reativa; TPO, peroxidase.

^a Teste exato de Fisher.

^b Teste-t independente.

^c Teste de Mann-Whitney.

^d Teste Qui-Quadrado de independência.

TE, tamanho de efeito. Foram calculados os seguintes tamanhos de efeito: *d* de Cohen, para o teste-t independente; *r*, para o teste de Mann-Whitney; *V* de Cramer, para os testes exato de Fisher e Qui-Quadrado de independência.

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 8 Análise da associação entre o perfil de resposta farmacológica e o tipo de UC (n = 175)

Variável	UCE (n = 97)	UCE + UCInd (n = 54)	UCInd (n = 24)	p	V
Responde a anti-histamínicos H1 em doses altas	29 (37,18)	12 (30,77)	6 (37,50)	0,927	0,058
Responde a anti-histamínicos H1 em doses baixas	23 (29,49)	11 (28,21)	5 (31,25)	0,927	0,058
Responde ao omalizumabe	26 (33,33)	16 (41,03)	5 (31,25)	0,927	0,058

Teste Qui-Quadrado de independência; V, V de Cramer; UCE, urticária crônica espontânea; UCInd, urticária crônica induzida.

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 9 Comparação dos valores de IgE sérica (n = 40) e Anti-TPO (n = 54) dos pacientes tratados com omalizumabe, de acordo com seu subtipo de resposta ao fármaco

Variável	Precoce (n = 21)	Tardio (n = 11)	Parcial (n = 2)	Não respondedor (n = 6)	p	TE
IgE total:						
Média (DP)	268,5 (303,1)	452,1 (766,3)	16,8 (17,1)	300,3 (344,5)	0,295 ^a	0,020
< 40 – n (%)	4 (19,0)	2 (18,2)	2 (100,0)	1 (16,7)	0,122 ^b	0,426
≥ 40 – n (%)	17 (81,0)	9 (81,8)	0 (0,0)	5 (83,33)	0,122	0,426
	Precoce (n = 33)	Tardio (n = 13)	Parcial (n = 2)	Não respondedor (n = 6)	p	V
Anti-TPO: n (%)						
Normal	27 (81,8)	10 (76,9)	2 (100,0)	6 (100,0)	0,698	0,194
Elevado	6 (18,2)	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)		

DP, desvio-padrão; TPO, peroxidase.

^a Teste de Kruskal-Wallis.

^b Teste exato de Fisher.

TE, tamanho de efeito. Foram calculados os seguintes tamanhos de efeito: $\eta^2[H]$, para o teste de Kruskal-Wallis; V de Cramer, para o teste exato de Fisher.

Fonte: Elaborado pela autora.

A maior duração da doença e o início precoce dos sintomas também se mostraram marcadores de refratariedade, especialmente nos pacientes que estavam em uso de anti-histamínicos H1 em doses aumentadas, o que é coerente com dados de Engstrom et al.¹⁵ que apontam pior evolução clínica nesses subgrupos. A duração prolongada da UC está associada a maior gravidade clínica, conforme demonstrado por Toubi et al.,¹⁶ que observaram que formas moderadas a graves de UC persistiram por períodos significativamente mais longos do que os casos leves. Essa associação pode refletir um processo inflamatório mais intenso e sustentado, possivelmente relacionado a mecanismos autoimunes, como a presença de autoanticorpos contra o receptor de IgE (TSA positivo) ou autoanticorpos antitireoidianos, ambos associados a maior duração da doença. Adicionalmente, um estudo mostrou que pacientes jovens com UC (18 a 40 anos) apresentaram maior mortalidade, e que cada ano adicional de doença aumenta em 64% o risco de desenvolver transtornos mentais em comparação ao controle.¹⁷

Além disso, a maior proporção de mulheres no grupo que necessitou de omalizumabe pode refletir a maior gravidade da UC nesse grupo, o que também está de acordo com estudos que atribuem ao sexo feminino a maior frequência de formas refratárias da doença, possivelmente pela maior prevalência de doenças autoimunes entre as mulheres.¹⁸

A presença de transtornos mentais, por sua vez, foi consistentemente associada a pior resposta tanto aos anti-

-histamínicos quanto ao omalizumabe. Esse achado reforça a importância dos eixos neuroimunoendócrinos na fisiopatologia da UC e o impacto do estresse, ansiedade e da substância P na ativação mastocitária.^{19,20} A substância P, em particular, pode se ligar ao receptor MRGPRX2, presente na superfície dos mastócitos, promovendo sua ativação exacerbada, o que pode contribuir para a persistência dos sintomas nesses pacientes.²¹ Cabe destacar que o estudo de Kolkhir et al.¹⁷ revelou risco aumentado de mortalidade entre pacientes com UCE, incluindo maiores taxas de ideação suicida e tentativas de suicídio. Tal evidência reforça a necessidade de abordagem multidisciplinar no manejo da UC.

Apesar de estudos prévios^{5,6} indicarem que níveis elevados de PCR e D-dímero, bem como de eosinopenia, estariam associados à baixa resposta aos anti-histamínicos H1, e que baixa IgE total, PCR/VHS elevados, eosinopenia e D-dímero aumentado poderiam prever menor resposta ao omalizumabe e melhor resposta à ciclosporina, nenhuma dessas associações foi confirmada em nosso estudo nas fases terapêuticas avaliadas. Esses exames foram solicitados com base na hipótese de que processos inflamatórios sistêmicos, refletidos por marcadores como PCR e VHS,^{22,23} e a ativação da coagulação, evidenciada pelo D-dímero, desempenham papel na fisiopatologia da UC.^{23,24} A eosinopenia, por sua vez, tem sido associada à maior migração de eosinófilos para os tecidos, o que contribui para a inflamação local e pode indicar maior atividade da doença, autoimunidade e baixa

resposta terapêutica,^{8,25} enquanto a IgE total é considerada um possível marcador de fenótipo atópico e resposta ao omalizumabe.^{26,27} Contudo, nossos resultados sugerem que, isoladamente, tais biomarcadores têm valor preditivo limitado na prática clínica, especialmente em nossa amostra. É importante destacar que o número de pacientes com dosagem de D-dímero foi reduzido, o que pode ter comprometido a análise. Além disso, na nossa população, os níveis de eosinófilos e IgE total podem estar mais elevados por fatores de confusão, como a presença de doenças atópicas associadas e infecções parasitárias intestinais, comuns em regiões endêmicas.

A análise entre os subtipos de resposta ao omalizumabe e os níveis de IgE não revelou associação estatisticamente significativa, embora todos os respondedores parciais apresentassem IgE < 40 UI/mL. Esse achado diverge da meta-análise de Chuang et al.,²⁸ mas está alinhado a estudos que também não identificaram essa correlação,^{9,29,30} reforçando a complexidade dessa relação. A IgE desempenha papel central na fisiopatologia da UCE, estando envolvida tanto em mecanismos autoalérgicos (tipo I) quanto em formas autoimunes tipo IIb, em que baixos níveis de IgE frequentemente coexistem com autoanticorpos IgG contra IgE ou seu receptor (FcεRI).²⁶ Assim, a quantificação da IgE total tem sido proposta como marcador preditivo de resposta ao omalizumabe, com piores resultados observados em pacientes com IgE mais baixa. No entanto, em nossa amostra, a pequena quantidade de pacientes não respondedores e respondedores parciais pode ter limitado a detecção de uma associação estatisticamente significativa.

Da mesma maneira, não foi observada associação entre níveis de anti-TPO e resposta ao omalizumabe, resultado semelhante ao descrito por Asero et al.,³¹ mas divergente de Kolkhir et al.³² A associação entre autoimunidade tireoidiana e UC tem sido descrita, com diversos estudos demonstrando elevada prevalência de autoanticorpos IgE e IgG contra antígenos tireoidianos (como TPO e tireoglobulina) em pacientes com UCE. Esses autoanticorpos podem promover ativação de mastócitos e basófilos, contribuindo para a fisiopatologia da doença.³³ Apesar de a autoimunidade tireoidiana estar ligada à maior gravidade e pior resposta terapêutica,³⁴ não está claro se autoanticorpos isolados predizem refratariedade. Biomarcadores como BAT, TSA positivo e FAN elevado foram associados à má resposta em outros estudos, mas não foram incluídos nesta análise.

A análise da curva ROC para IgE total demonstrou desempenho limitado, com ROC de 0,634 ($p=0,327$), confirmando sua baixa especificidade como marcador isolado de resposta ao omalizumabe. Embora níveis mais elevados de IgE estejam associados a resposta mais favorável em alguns estudos,^{5,35} esses dados não se reproduziram de maneira significativa na presente amostra, limitando sua utilidade como preditor isolado da resposta ao tratamento a esse medicamento.

Portanto, os resultados reforçam a hipótese de que características clínicas e psicossociais são, até o momento, os principais preditores de resposta terapêutica na UC. O delineamento transversal, o número reduzido de não respondedores ao omalizumabe e a ausência de dados sobre o tempo de exposição aos fármacos são limitações que devem ser consideradas. Além dessas limitações, é impor-

tante reconhecer que o estudo foi conduzido com amostra por conveniência, recrutada em um centro terciário especializado, o que pode ter gerado viés de seleção, limitando a representatividade da população geral com UC. Para minimizar esse viés, foram utilizados critérios de inclusão e exclusão bem definidos, com coleta de dados realizada de maneira padronizada por equipe treinada, utilizando instrumentos validados (UCT e AECT). Também reconhecemos o potencial viés de informação, inerente ao uso de dados de prontuário médico, o qual foi atenuado com revisão sistemática dos registros e complementação de informações durante as consultas médicas, sempre com o consentimento prévio dos pacientes.

Quanto à validade externa, por se tratar de um estudo de centro único, a extrapolação dos resultados para outras populações devem ser feita com cautela, levando-se em consideração o perfil clínico-epidemiológico específico da amostra estudada. Por outro lado, buscamos garantir a validade interna por meio da adoção de critérios diagnósticos baseados em diretrizes internacionais (EAACI/GA²LEN/EDF/WAO), do uso de protocolos terapêuticos padronizados e da aplicação de instrumentos validados para avaliação da resposta ao tratamento.

Estudos prospectivos com avaliação padronizada de biomarcadores são necessários para validar os achados e guiar uma medicina de precisão no manejo da UC.

Conclusão

O estudo teve como objetivo analisar marcadores preditivos da resposta ao tratamento em pacientes portadores de UC. A pesquisa reforça a complexidade da UC e os desafios no seu manejo, destacando a predominância em mulheres, início na idade adulta e longa duração da doença. Os principais preditores de pior resposta ao tratamento foram maior tempo de doença, sexo feminino, IMC elevado, início precoce dos sintomas e presença de desordens mentais. Eosinófilos, IgE total e os demais marcadores laboratoriais avaliados (VHS, PCR, D-dímero e anti-TPO) não demonstraram associação significativa com a resposta terapêutica.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Joice Trigo da Fonseca: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito.

Joanemile Pacheco de Figueiredo: Obtenção análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Leila Vieira Borges Trancoso Neves: Obtenção análise e interpretação dos dados; participação intelectual em con-

duta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

José Carlisson Santos de Oliveira: Obtenção análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Janinne de Souza Oliveira: Obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Vitória Rani Figueiredo: Obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

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

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

Campos RA declarou ter recebido honorários como palestrante da Novartis, Takeda e Sanofi.

Oliveira JCS declarou ter recebido honorários como palestrante da Takeda, Sanofi, Novartis e Abbvie.

Os demais autores declaram que a pesquisa foi conduzida na ausência de quaisquer relações comerciais ou financeiras que possam ser interpretadas como potencial conflito de interesse.

Editor

Sílvio Alencar Marques

Agradecimentos

Agradecemos à equipe do Ambulatório de Urticária do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (C-HUPES/UFBA), aos pacientes que participaram do estudo, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFBA pelo suporte técnico e científico e à Fernanda Fiel Peres pelas análises estatísticas.

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. Weller K, Maurer M, Grattan C, Nakonechna A, Abuzakouk M, Bérard F, et al. ASSURE-CSU: A real-world study of burden of disease in patients with symptomatic chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:29.
3. Marzano AV, Genovese G, Casazza G, Fierro MT, Dapavo P, Crimi N, et al. Predictors of response to omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria: A study of 470 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:918–24.
4. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8:61.
5. Fok JS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2021;76:2965–81.
6. Gimenez-Arnau AM, Salman A, Pooder I. Biomarkers to predict therapeutic response in chronic spontaneous urticaria: A review. *Eur J Dermatol*. 2024;34:3–12.
7. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to approach chronic inducible urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1119–30.
8. 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, e5.
9. Çildağ S, Şentürk T. The effect of omalizumab treatment on IgE and other immunoglobulin levels in patients with chronic spontaneous urticaria and its association with treatment response. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35:516–9.
10. Valle SOR, Dortas-Junior SD, Dias GAC, Motta AA, do-Amaral CSF, Martins EAPR, et al. Ferramentas para avaliação e acompanhamento da urticária crônica. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2:209–24.
11. Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. 2022 Brazilian guidelines for hereditary angioedema - Part 2: Therapy. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2022;6:170–96.
12. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, et al. Relationship between EASI and SCORAD severity assessments for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1708–10, e1.
13. Vena GA, Cassano N. The link between chronic spontaneous urticaria and metabolic syndrome. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2017;49:208–12.
14. Zbiciak-Nylec M, Wcislo-Dziadecka D, Kasprzyk M, Kulig A, Laszczak J, Noworyta M, et al. Overweight and obesity may play a role in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43:525–8.
15. Engstrom J, Neher JO, St Anna L. Clinical Inquiry. What is the prognosis for patients with chronic urticaria? *J Fam Pract*. 2011;60:168a–70a.
16. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004;59:869–73.
17. Kolkhir P, Bieber K, Hawro T, Kridin K, Ludwig MA, Olbrich H, et al. Mortality in adult patients with chronic spontaneous urticaria: a real-world cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2025;155:1290–8.
18. Soong W, Patil D, Pivneva I, Signorovitch J, Wells MA, Balp MM, et al. Disease burden and predictors associated with non-response to antihistamine-based therapy in chronic spontaneous urticaria. *World Allergy Organ J*. 2023;16:100843.
19. Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:42.
20. Alen Coutinho I, Regateiro FS, Fernandes RA, Pita JS, Gomes R, Coelho C, et al. Refractory chronic urticaria in adults: clinical characterization and predictors of severity. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:97.

21. Hsin L, Fernandopulle NA, Ding J, Lumb C, Veldhuis N, Karas JA, et al. The effect of substance P and its common in vivo-formed metabolites on MRGPRX2 and human mast cell activation. *Pharmacol Res Perspect*. 2022;10:e00990.
22. Kolkhir P, Altrichter S, Hawro T, Maurer M. C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2018;73:940–8.
23. Triwongwanat D, Kulthanan K, Chularojanamontri L, Pinkaew S. Correlation between plasma D-dimer levels and the severity of patients with chronic urticaria. *Asia Pac Allergy*. 2013;3:100–5.
24. Baek YS, Jeon J, Kim JH, Oh CH. Severity of acute and chronic urticaria correlates with D-dimer level, but not C-reactive protein or total IgE. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39:795–800.
25. Altrichter S, Frischbutter S, Fok JS, Kolkhir P, Jiao Q, Skov PS, et al. The role of eosinophils in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:1510–6.
26. Maurer M, Kolkhir P, Moñino-Romero S, Metz M. The crucial role of IgE as a predictor of treatment response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11:2390–1.
27. Altrichter S, Fok JS, Jiao Q, Kolkhir P, Pyatlova P, Romero SM, et al. Total IgE as a marker for chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021;13:206–18.
28. Chuang KW, Hsu CY, Huang SW, Chang HC. Association between serum total IgE levels and clinical response to omalizumab for chronic spontaneous urticaria: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11:2382–9, e3.
29. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci*. 2014;73:57–62.
30. Viswanathan RK, Moss MH, Mathur SK. Retrospective analysis of the efficacy of omalizumab in chronic refractory urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34:446–52.
31. Asero R, Ferrucci SM, Calzari P, Consonni D, Cugno M. Thyroid autoimmunity in CSU: A potential marker of omalizumab response? *Int J Mol Sci*. 2023;24:7491.
32. Kolkhir P, Altrichter S, Asero R, Daschner A, Ferrer M, Giménez-Arnau A, et al. Autoimmune diseases are linked to type IIb autoimmune chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021;13:545–59.
33. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy*. 2017;72:1440–60.
34. Ertaş R, Hawro T, Altrichter S, Özyurt K, Erol K, Ketenci Ertaş Ş, et al. Antinuclear antibodies are common and linked to poor response to omalizumab treatment in patients with CSU. *Allergy*. 2020;75:468–70.
35. Ensina LF, Brandão L, Arruda LK, Sarquis Serpa F, Campos RA, Valle SRO, et al. IgE as a predictor to omalizumab response in patients with chronic spontaneous urticaria. *Front Allergy*. 2025;5:1451296.



REVISÃO

O papel da fototerapia na dermatologia pediátrica^{☆,☆☆}



Eine Benavides ^a, Dan Hartmann ^b, Catalina Retamal ^b
e Fernando Valenzuela ^{b,c,*}

^a Hospital Universitario del Valle "Evaristo García", Universidad del Valle, Cali, Colômbia

^b Departamento de Dermatologia, Faculty of Medicine, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^c Departamento de Dermatologia, Faculty of Medicine, Universidad de los Andes, Santiago, Chile

Recebido em 15 de maio de 2025; aceito em 13 de agosto de 2025

PALAVRAS-CHAVE

Fototerapia;
Psoríase;
Terapia PUVA;
Terapia ultravioleta;
Vitiligo

Resumo

Fundamentos: A fototerapia é uma das opções terapêuticas mais utilizadas em dermatologia e tem se mostrado eficaz para muitas condições dermatológicas. Ela inclui diversas modalidades, como helioterapia, UVB de banda larga, UVB de banda estreita, *laser* Excimer, UVA1, UVA com psoralenos (PUVA), entre outras. Os mecanismos por trás da eficácia da fototerapia incluem efeitos pró-apoptóticos, imunomoduladores, pró-pigmentantes, antifibróticos e antipruriginosos. Nesse contexto, a eficácia dessa modalidade foi demonstrada em pacientes pediátricos com diversas condições; no entanto, ainda não há consenso estabelecido sobre seu uso nessa população.

Métodos: Foi realizada revisão abrangente da literatura para identificar os estudos e avanços mais recentes no uso da fototerapia na população pediátrica.

Resultados: A fototerapia é modalidade terapêutica segura e eficaz que pode ser usada em múltiplas condições, como psoríase, vitiligo, dermatite atópica, micose fungoide, pitiríase liquenoide, prurigo actínico, entre outras. Os resultados terapêuticos dependem da condição a ser tratada, do tipo de fototerapia utilizada e da seleção adequada dos pacientes.

Conclusões: A fototerapia com UVB de banda estreita é a modalidade mais utilizada e preferida em virtude de sua eficácia e menor risco associado. Recomenda-se monitoramento cuidadoso para avaliar a segurança a longo prazo e otimizar os protocolos de tratamento pediátrico.

© 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 fototerapia é tratamento que envolve a aplicação de radiação ultravioleta (UV) em pacientes para tratar diversas condições dermatológicas¹ e tem se mostrado altamente eficaz no tratamento de doenças epidérmicas e dérmicas profundas.² Embora seja opção de tratamento eficaz e segura para muitas doenças de pele em adultos, seu uso em crianças tem sido mais restrito em decorrência de preocupações com os potenciais riscos carcinogênicos a longo prazo associados à exposição aos raios UV.³ No

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501252>

☆ Como citar este artigo: Benavides E, Hartmann D, Retamal C, Valenzuela F. The role of phototherapy in pediatric dermatology. An Bras Dermatol. 2026;101:501252.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Clínico, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

* Autor para correspondência.

E-mail: fernidando@u.uchile.cl (F. Valenzuela).

entanto, há evidências substanciais que apoiam seu uso em dermatologia pediátrica para condições como vitiligo, dermatite atópica (DA), psoríase, alopecia areata, pitiríase liquenóide, micose fungoide, esclerodermia, entre outras.⁴

A fototerapia é praticada desde os tempos antigos, com registros de helioterapia e exposição à luz solar no antigo Egito, China e cultura hindu. O Papiro de Ebers (1550 a.C.), por exemplo, apresenta o tratamento do vitiligo com extrato de *Psoralea corylifolia* e *Ammi majus* e a exposição da pessoa à luz solar. No século XIX, Nils Ryberg Finsen (1860-1904) começou a usar tocha de arco de carbono elétrica no tratamento de pacientes com lúpus vulgar, forma crônica e progressiva de tuberculose cutânea causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, tornando-se o pai da fototerapia moderna. Posteriormente, o uso de luz artificial na fototerapia passou a ser utilizado no tratamento de diferentes doenças de pele, até que William Henry Goeckerman (1884-1954) começou a usar luz UVB para tratar a psoríase. Desde então, o campo da fototerapia tem crescido e se expandido constantemente para diferentes áreas da medicina, como neonatologia, infectologia, psiquiatria, oftalmologia, reumatologia e oncologia.⁵

A fotodermatologia é parte crucial da prática dermatológica e requer conhecimento e experiência adequados para a correta implementação desse tratamento.² O mecanismo pelo qual a fototerapia funciona varia dependendo da condição específica a ser tratada e da modalidade empregada. Entretanto, é geralmente aceito que a luz UV ajuda a modular a resposta imune subjacente a muitas doenças inflamatórias e autoimunes da pele, induz apoptose e modifica o ambiente de citocinas.^{6,7}

Os mecanismos de ação da fototerapia que podem ocorrer simultaneamente incluem: efeitos pró-apoptóticos (DA, psoríase, linfomas de células T), efeitos imunomoduladores (DA, psoríase, linfomas de células T), efeitos pró-pigmentantes (vitiligo), efeitos antifibróticos (esclerodermia, doença do enxerto contra o hospedeiro [DECH]), efeitos antipruriginosos (várias dermatoses em que o prurido é o sintoma predominante) e efeitos probióticos e prebióticos (DA, psoríase).² As opções de tratamento incluem helioterapia (exposição à luz solar), UVA1 (340–400 nm), UVA (320–400 nm), isoladamente ou em combinação com psoraleno (PUVA), UVB de banda larga (BB-UVB: 280–320 nm), UVB de banda estreita (NB-UVB: 311–313 nm), *laser* Excimer (UVB: 308 nm), bem como terapias combinadas que envolvem UVA e UVB.^{2,4,8}

Apesar do conjunto de evidências existente, há notável falta de ensaios clínicos randomizados sobre fototerapia pediátrica; a maioria dos dados é proveniente de estudos retrospectivos. Como resultado, os protocolos de tratamento e os regimes de dosagem são frequentemente baseados na experiência clínica em vez de diretrizes padronizadas. Além disso, considerações especiais devem ser levadas em conta ao administrar fototerapia em crianças, incluindo a administração segura dos tratamentos, o agendamento apropriado e a abordagem de preocupações com a segurança a longo prazo.^{4,9,10} Esta revisão tem como objetivo destacar as principais indicações para fototerapia em crianças e explorar as considerações críticas envolvidas na administração de tratamentos UV na população pediátrica.

Material e métodos

Entre novembro de 2024 e fevereiro de 2025, foi realizada revisão narrativa da literatura utilizando os termos “phototherapy”, “pediatric dermatology”, “NB-UVB”, “PUVA”, “UVA1”, “excimer light”, “psoriasis phototherapy”, “vitiligo phototherapy” e “atopic dermatitis phototherapy” no PubMed e no Google Scholar. A busca foi limitada a artigos em inglês e espanhol. Todos os três autores participaram da busca e, posteriormente, selecionaram os artigos com base em sua relevância.

Indicações

As principais indicações, tipos e modalidades de fototerapia estão resumidos na tabela 1.

Psoríase

Psoríase corresponde à doença inflamatória crônica multifatorial da pele causada por desregulação do sistema imunológico, caracterizada pela ativação de células T e proliferação de queratinócitos, afetando principalmente a pele, as unhas e as articulações, com a presença de placas eritematoescamosas na face, no corpo e nas extremidades.¹¹ Sua prevalência é de 2% a 3% na população mundial e representa 4% de todas as dermatoses em pacientes com menos de 16 anos.¹² O tratamento baseia-se em abordagem sistemática, com o uso de tratamento tópico em casos leves (corticosteroides tópicos, inibidores da calcineurina e derivados da vitamina D) e terapia sistêmica em casos moderados e graves (imunomoduladores sistêmicos, agentes biológicos, fototerapia ou fotoquimioterapia).¹³ As evidências que apoiam o uso da fototerapia na psoríase provêm principalmente de revisões retrospectivas.¹⁴ A American Academy of Dermatology (AAD) recomenda a fototerapia como tratamento de segunda linha para crianças com psoríase que não respondem às terapias tópicas iniciais ou em casos de doença extensa.^{15,16} A fototerapia com NB-UVB é a modalidade preferida por sua eficácia comprovada, segurança e facilidade de administração em pacientes pediátricos com psoríase (fig. 1A-B). Em um dos maiores estudos até o momento, 88 crianças com psoríase foram tratadas com NB-UVB, com 92% dos pacientes apresentando melhora superior a 75% em sua condição, e remissão completa em 51%.¹⁷ Um estudo prospectivo com 20 pacientes pediátricos com psoríase gutata ou em placas recorrente mostrou melhora de no mínimo 60% após 12 semanas de tratamento, com taxas de remissão de 90%.¹⁸ Outras modalidades de tratamento incluem BB-UVB, *laser* Excimer e PUVA. Em um estudo com 30 pacientes com psoríase (idade média de $11 \pm 3,6$ anos) tratados com BB-UVB (número médio de tratamentos: $28,8 \pm 13,3$), 93,3% dos indivíduos apresentaram melhora superior a 75%. Outro estudo que comparou a segurança e a eficácia do *laser* Excimer em adultos versus crianças evidenciou eficácia e segurança em ambos os grupos, com 12,5 sessões em crianças em comparação com as 9,7 sessões necessárias em adultos.¹⁹ Além disso, uma pequena coorte de sete crianças com psoríase em placas ou gutata foi tratada com terapia PUVA, resultando em mais de

Tabela 1 Principais indicações, tipo e modalidade da fototerapia

Indicação	Modalidade usada	Comentário clínico
Psoríase	UVB (NB-UVB, BB-UVB)	Alta eficácia, boa tolerabilidade, remissão prolongada em alguns casos
Vitiligo	<i>Laser</i> Excimer PUVA NB-UVB	A terapia com NB-UVB é o tratamento mais eficaz, proporcionando repigmentação superior da face e do pescoço; seus efeitos são potencializados quando combinada com corticosteroides tópicos ou tacrolimus
Dermatite atópica	<i>Laser</i> Excimer PUVA UVA1 + UVB NB-UVB UVA	Melhora significativa; bem tolerado
Linfoma cutâneo de células T	NB-UVB	Altas taxas de remissão; PUVA com maior duração da remissão
Prurigo actínico	PUVA UVB (NB-UVB, BB-UVB)	Alívio temporário dos sintomas: recomenda-se o uso profilático sazonal
Pitíriase liquenoide Alopecia areata	PUVA NB-UVB NB-UVB	Alta taxa de remissão Baixa eficácia; <i>laser</i> Excimer parcialmente eficaz; não recomendado como padrão
Morfeia/esclerodermia localizada	<i>Laser</i> Excimer PUVA NB-UVB	Eficaz em formas superficiais e não progressivas; preferencialmente indicado para crianças com mais de 12 anos
Mastocitose	UVA1 PUVA NB-UVB PUVA	Redução do prurido e da triptase sérica
Histiocitose de células de Langerhans	NB-UVB	Resolução completa das lesões cutâneas sem efeitos adversos
Doença do enxerto contra o hospedeiro	NB-UVB	Altas taxas de resposta; NB-UVB com melhor perfil de segurança
Prurigo nodular Outras condições (urticária pigmentosa etc.)	PUVA UVA1 NB-UVB NB-UVB PUVA	Melhora significativa; seguimento incompleto Utilizado como fotoprofilaxia e terapia para dermatoses pruriginosas

75% de melhora clínica em 83% dos pacientes após média de 28 sessões de tratamento.²⁰ Para avaliar a eficácia em longo prazo, um estudo retrospectivo envolvendo 75 pacientes pediátricos com idades entre 3 e 17 anos avaliou a durabilidade da fototerapia. Após 12 meses, 52% dos 21 pacientes com psoríase permaneceram livres de sintomas clínicos.¹ A fototerapia pode ser usada isoladamente ou combinada com outros tratamentos, como emolientes (p. ex., óleo mineral), corticosteroides tópicos, inibidores tópicos da calcineurina, alcatrão de hulha (tratamento de Goeckerman), retinoides, entre outros.^{13,14} Assim, tanto a NB-UVB quanto a PUVA podem ser administradas com segurança e eficácia a pacientes pediátricos, utilizando os mesmos protocolos de tratamento aplicados em adultos.²¹

Vitiligo

Vitiligo é doença autoimune crônica adquirida, caracterizada pela presença de máculas e manchas brancas, secundárias à perda progressiva de melanócitos e à alteração de suas funções.²² Sua prevalência varia de 0,1% a 4% na população mundial, e aproximadamente 50% dos casos se desenvolvem até os 20 anos.²³ As terapias tópicas são o tratamento de primeira linha para crianças com vitiligo, mas a fototerapia pode ser considerada caso esses tratamentos falhem ou em casos de doença extensa ou de progressão rápida.²⁴ Diversas modalidades de fototerapia têm sido utilizadas no vitiligo pediátrico, incluindo NB-UVB, PUVA, UVA1 e UVB combinados e o *laser* Excimer de 308 nm (fig. 2).



Figura 1 (A e B) Paciente do sexo masculino, de 6 anos, diagnosticado com psoríase, apresentando placas intensamente pruriginosas, eritematosas e descamativas na face, couro cabeludo e tronco anterior e posterior. (C) Mesmo paciente após 22 sessões quinzenais de fototerapia com NB-UVB, mostrando melhora clínica significativa com redução acentuada do eritema, descamação e prurido.

Historicamente, o PUVA era frequentemente utilizado para tratar o vitiligo; no entanto, foi amplamente substituído pelo NB-UVB em virtude de seus melhores resultados de repigmentação e dos riscos potenciais associados ao PUVA em crianças, como o aumento do risco de malignidade.²⁵ O primeiro estudo a explorar o uso de NB-UVB no vitiligo infantil foi conduzido por Njoo et al., que observaram estabilização da doença em cerca de 80% dos pacientes pediátricos com vitiligo generalizado tratados com NB-UVB duas vezes por semana. Mais da metade dos pacientes apresentou mais de 75% de repigmentação.²⁶ A resposta à terapia correlacionou-se positivamente com a localização das lesões, com melhora mais acentuada em lesões na face e pescoço e menos acentuada em lesões acrais. Acredita-se que isso se deva à menor densidade de folículos pilosos em áreas acrais, o que reduz a capacidade da luz UV de esti-

mular os melanócitos foliculares residuais.²⁷ Para pacientes pediátricos com vitiligo resistente ao tratamento, a terapia combinada com agentes imunomoduladores tópicos juntamente com fototerapia pode oferecer melhores resultados do que a fototerapia isoladamente. Um estudo aberto investigou a combinação de NB-UVB e pomada de tacrolimus a 0,03% em crianças com lesões simétricas de vitiligo. O estudo constatou aumento significativo na repigmentação em quatro a seis meses com a terapia combinada em comparação com a fototerapia isolada, e os pacientes necessitaram de menos sessões de fototerapia e doses cumulativas menores para atingir respostas clinicamente visíveis.²⁸ Uma revisão retrospectiva de 71 pacientes com idades entre 5 e 15 anos com vitiligo, dos quais mais da metade apresentava vitiligo generalizado e mais de um terço vitiligo segmentar, constatou que os pacientes com vitiligo generalizado apre-

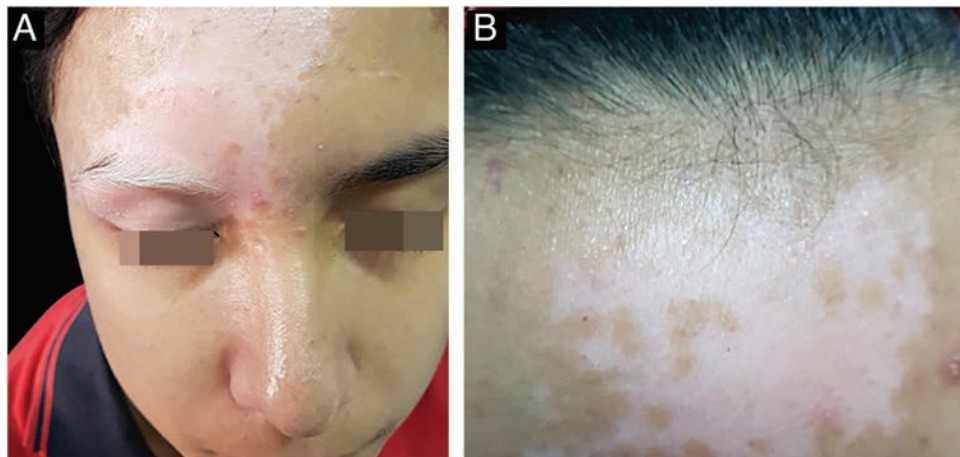


Figura 2 (A) Paciente do sexo masculino, de 14 anos, diagnosticado com vitiligo, apresentando mancha acrômica envolvendo a região da glabella e estendendo-se até a pálpebra superior direita, associada à poliose dos cílios superiores direitos. (B) Mesmo paciente após 12 sessões quinzenais de fototerapia com luz Excimer de 308 nm, com boa resposta e sinais de repigmentação.

sentaram melhor resposta ao tratamento do que aqueles com vitiligo segmentar. O estudo relatou as maiores taxas de resposta para a fototerapia com NB-UVB (74% de taxa de resposta), seguida pela fototerapia direcionada combinando UVA1 e UVB (67% de resposta). A fototerapia com lâmpada de Excimer de 308 nm e a PUVA apresentaram taxas de resposta marginalmente menores (54% e 53%, respectivamente). A duração do tratamento variou de 3 a 40 meses, com o número de sessões variando de 20 a 209. Os efeitos colaterais foram geralmente leves e incluíram prurido, descamação, eritema, dor, queimadura solar, bolhas e fototoxicidade.²⁹ Em revisão retrospectiva de prontuários de 324 pacientes pediátricos com vitiligo, 126 pacientes foram tratados com NB-UVB por um período médio de 18 meses, e 33 pacientes (29%) apresentaram queimadura solar, incluindo dez (7,9%) que usaram unidades domésticas; no entanto, eles conseguiram retomar o tratamento após aconselhamento.³⁰ Os fatores associados à melhora ou resolução do vitiligo incluíram doença não segmentar, menos sinais de doença ativa, envolvimento da face, cabeça, pescoço e extremidades e mais áreas de envolvimento.³⁰ A fototerapia deve ser considerada para vitiligo pediátrico que não responde a agentes tópicos com envolvimento de grande área da superfície corporal ou doença progressiva.³¹

Dermatite atópica

A DA é doença inflamatória crônica recorrente caracterizada pela presença de placas eczematosas pruriginosas na pele. É mais frequente na infância, afetando 10% a 20% da população pediátrica.³² A terapia tópica com emolientes, corticosteroides e/ou inibidores da calcineurina é o tratamento de primeira linha para crianças com DA. Entretanto, a fototerapia é recomendada como tratamento de segunda linha para pacientes com DA moderada a grave que não respondem adequadamente às terapias tópicas.^{4,33} A AAD lista tanto a UVA quanto a UVB como tratamentos seguros e eficazes para DA infantil (fig. 3A-B), seja como monoterapia ou em combinação com emolientes e corticosteroides tópicos.³⁴ A NB-UVB é a modalidade de luz mais estudada

para DA pediátrica, com numerosos estudos que comprovam sua segurança e eficácia. Em um dos maiores estudos retrospectivos, Clayton et al. verificaram que 40% das crianças com DA tratadas com NB-UVB alcançaram remissão completa ou doença residual mínima, enquanto 23% apresentaram melhora significativa. O tempo mediano para remissão foi de aproximadamente três meses.³⁵ Outro estudo relatou que mais da metade de seus pacientes pediátricos permaneceram sem lesões após um ano de seguimento depois de concluir a terapia com NB-UVB.¹ Um estudo de coorte prospectivo com crianças de 3 a 16 anos com DA moderada a grave mostrou redução de 61% no escore médio do SASAD (*Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis*) em 29 pacientes que receberam fototerapia, em comparação com redução de 6% nos 26 pacientes que adiaram a fototerapia. Além disso, a área de superfície média afetada ao final do tratamento foi de 11% para a coorte de NB-UVB, em comparação com 36% para a coorte não exposta.³⁶ Um estudo retrospectivo com 62 pacientes, com idades entre 4 e 16 anos, com DA moderada a grave, mostrou que 56,9% dos pacientes obtiveram sucesso no tratamento, conforme indicado pela melhora na Avaliação Global do Investigador e nos escores do *Eczema Area and Severity Index* (EASI). Os efeitos colaterais comuns incluíram xerose, prurido, eritema e dor. Outros motivos para a descontinuação da terapia com NB-UVB incluíram dificuldades com o compromisso de tempo (9,3%), hiperatividade (2,3%) e claustrofobia (2,3%).³⁷

Linfoma cutâneo de células T

A micose fungoide (MF) é o linfoma cutâneo de células T mais comum, mas na população pediátrica é doença rara, com prevalência de 5%, porém com curso indolente e prognóstico geralmente bom.³⁸ A fototerapia em pacientes pediátricos com MF é considerada tratamento de primeira linha, com estudos que comprovam a eficácia tanto do NB-UVB quanto do PUVA. Não existem diretrizes de tratamento estabelecidas para MF pediátrica, visto que a progressão da doença em crianças é extremamente rara e tipicamente segue um curso indolente. A MF é frequentemente diagnosticada em

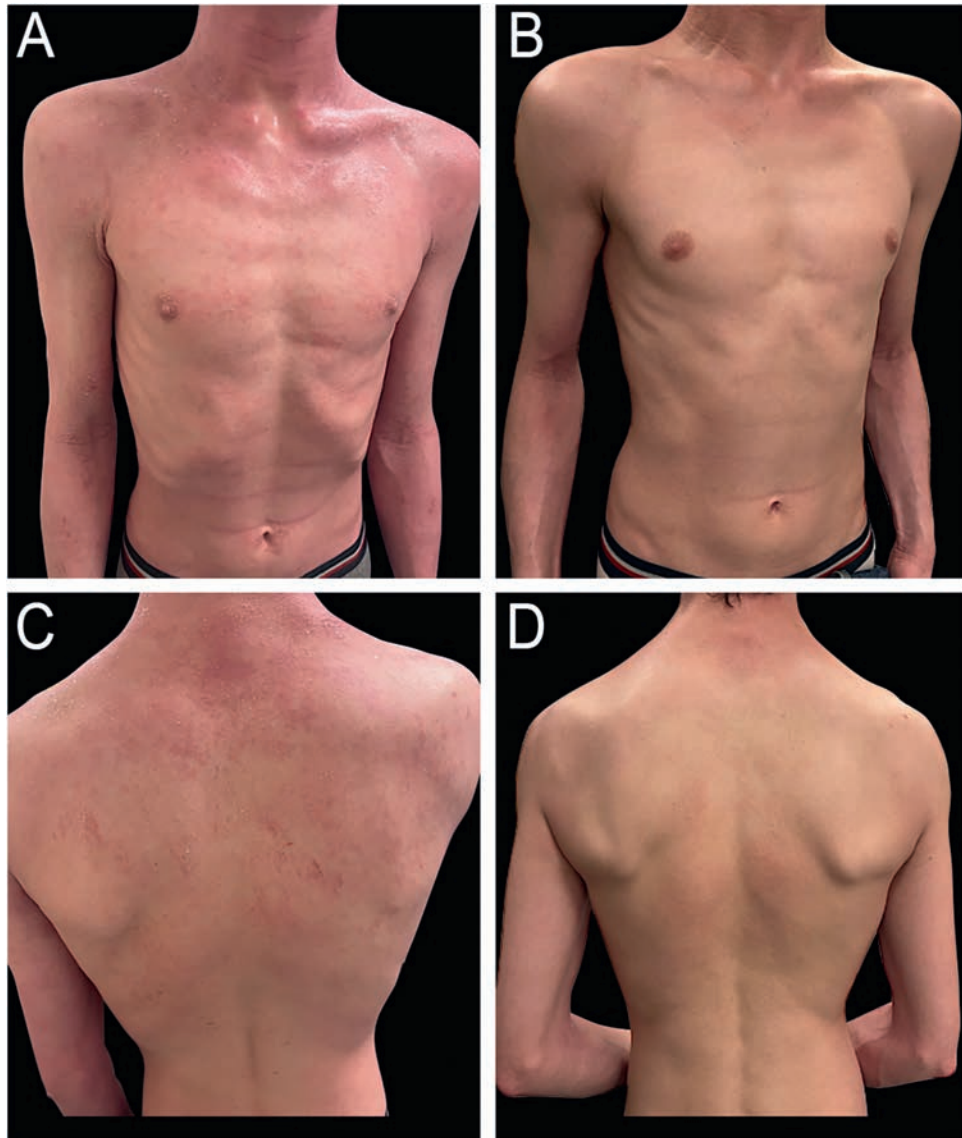


Figura 3 (A e C) Paciente do sexo masculino, de 17 anos, diagnosticado com dermatite atópica, apresentando placas pruriginosas, eritematosas e descamativas no corpo e membros inferiores. (B e D) Mesmo paciente após 18 sessões quinzenais de fototerapia com NB-UVB, mostrando melhora clínica significativa.

estágios iniciais (IA, IB, IIA), e a fototerapia, com taxa de resposta superior a 80%, é considerada tratamento eficaz nesses casos. No entanto, como as recidivas são frequentemente observadas após a interrupção da terapia, o regime de manutenção e seguimento em longo prazo são essenciais.³⁹ A fototerapia com NB-UVB é recomendada como terapia de primeira linha para MF em estágio inicial, particularmente em pacientes mais jovens com a forma hipopigmentada da doença. Em casos refratários, a terapia com PUVA pode ser considerada, mas os potenciais riscos a longo prazo devem ser cuidadosamente ponderados em relação aos seus benefícios no manejo dessa neoplasia cutânea, caso a caso. Embora faltem comparações diretas entre NB-UVB e PUVA, alguns estudos sugerem que o NB-UVB pode estar associada a recidivas mais frequentes do que o PUVA.⁴⁰ Em um estudo de

Brazzelli et al., o período médio de remissão para pacientes de 15 a 19 anos foi de 11 meses após o tratamento com NB-UVB, em comparação com 30 meses após PUVA. Em pacientes com menos de 15 anos, a remissão completa por uma média de 59 meses foi alcançada apenas com NB-UVB.³² Um estudo prospectivo com 23 pacientes com MF revelou que a MF hipopigmentada foi a apresentação clínica mais comum (52,2%), seguida pela MF clássica (30,4%) e pela MF foliculotrófica (17,4%). Todos os pacientes foram tratados com corticosteroides tópicos e fototerapia. A remissão completa foi alcançada em 59,1% dos casos e a resposta parcial em 40,9%. Dois pacientes permaneceram assintomáticos por cinco anos.⁴¹ O tratamento com NB-UVB demonstrou resultados favoráveis em crianças com a variante hipopigmentada da MF.⁴²

Prurigo actínico

O prurigo actínico (PA) é fotodermatose rara caracterizada pela presença de dermatite papulonodular pruriginosa intensa que afeta áreas expostas ao sol, tipicamente o rosto, pescoço e membros superiores, e surge após a exposição à radiação UV.⁴³ Sua etiologia não é clara, mas 90% dos casos estão associados ao HLA-DR4.⁴⁴ Aparece principalmente na infância, e o início geralmente ocorre antes dos 10 anos.⁴⁵ Corticosteroides tópicos, anti-histamínicos e corticosteroides sistêmicos podem ser usados para aliviar as manifestações sintomáticas.⁴⁵ A maioria das fotodermatoses pode ser tratada com fototerapia UV preventiva e/ou PUVA. O objetivo desses tratamentos é aumentar a tolerância do paciente à luz solar e prevenir surtos da doença.⁴⁶ Embora os mecanismos exatos pelos quais o tratamento com UVB e com PUVA promovem a tolerância permaneçam obscuros, fatores como pigmentação e espessamento da pele podem contribuir significativamente para o efeito protetor.^{46,47} Um estudo retrospectivo com 21 pacientes com prurigo actínico também encontrou algum sucesso com a fototerapia. Um paciente recebeu terapia BB-UVB durante a primavera e o início do verão, com oito tratamentos totalizando 750 segundos (aproximadamente 15 MED). Esse paciente relatou resultados positivos na prevenção de novas lesões. A terapia com NB-UVB foi utilizada em outros dois pacientes: um recebeu 48 tratamentos com dose cumulativa de 42,1 J/cm² e o outro recebeu 11 tratamentos com dose cumulativa de 2,7 J/cm². A terapia PUVA também foi utilizada em um paciente, com ambos os tratamentos demonstrando benefícios. No entanto, os efeitos positivos da fototerapia UV foram temporários e os benefícios protetores diminuíram durante os meses de inverno, a menos que a terapia fosse continuada.⁴⁸ Em um estudo envolvendo cinco pacientes com prurigo actínico, o tratamento com PUVA foi administrado duas vezes por semana durante 15 semanas. Antes do tratamento, todos os pacientes apresentavam aumento da sensibilidade ao UVA e aumento anormal do eritema induzido por UVB quando tratados com indometacina tópica. Após a terapia com PUVA, todos os pacientes relataram resolução completa dos sintomas de fotossensibilidade, e a pele previamente exposta ao UVA apresentou respostas eritematosas normais.⁴⁹

Pitíriase liquenoide

A pitíriase liquenoide (PL) é doença inflamatória papuloescamosa, com uma forma aguda (PLEVA – pitíriase liquenoide e varioliforme aguda) que apresenta máculas e pápulas eritematosas que podem apresentar ulceração e cicatrizes varioliformes, e uma forma crônica (PLC), que apresenta pápulas e placas eritematosas com descamação central e recidivas periódicas.⁵⁰ As evidências para o uso da fototerapia no tratamento da PL provêm de múltiplas séries pequenas de casos.¹⁴ O NB-UVB é a modalidade de tratamento mais estudada para PL pediátrica, tanto em suas formas aguda quanto crônica, com fortes evidências que comprovam sua eficácia (fig. 4). Uma revisão de cinco pacientes (dois com PLEVA e três com PLC) tratados com NB-UVB mostrou remissão completa em todos os cinco pacientes após média de 21 sessões (variação de 13 a 40 sessões), cor-

respondendo à duração média de terapia de quatro meses (variação de 2 a 8 meses). Cada paciente manteve a remissão nas consultas de seguimento aos 3 e 6 meses.⁵¹ Uma revisão sistemática de nove estudos envolvendo 29 crianças tratadas com NB-UVB constatou que 74% dos pacientes obtiveram remissão completa, 13% apresentaram remissão parcial e 13% não mostraram melhora. Em média, os pacientes necessitaram de 19 sessões para obter uma resposta.⁶ É importante considerar que a fototerapia não modifica o curso da doença nem sua tendência à recidiva, e não há consenso estabelecido sobre sua posição na escada terapêutica da PL. No entanto, o uso de NB-UVB é eficaz e bem tolerado, podendo ser considerado tratamento de primeira linha para os tipos difusos ou recorrentes de PL.^{50,52}

Alopecia areata

A alopecia areata (AA) é doença autoimune caracterizada por perda de cabelo não cicatricial, geralmente em placas, que pode afetar qualquer parte do corpo.⁵³ Sua prevalência é de aproximadamente 2%, e na infância, a prevalência é de 0,11%, com pico entre 6 e 9 anos.⁵⁴ A primeira linha de tratamento corresponde aos corticoides tópicos, seguida pela imunoterapia de contato.⁵⁵ Em revisão retrospectiva, Ersoy-Evans et al. relataram o caso de 10 crianças, com idades entre 14 e 16 anos, com diferentes graus de AA tratadas com PUVA. Desses pacientes, apenas dois (30%) apresentaram crescimento capilar completo.²⁰ Da mesma maneira, outro estudo que avaliou o uso de NB-UVB para o tratamento de seis crianças com AA encontrou baixas taxas de resposta, com 83% dos pacientes relatando nenhuma melhora.⁵⁶ Com base nesses achados e na falta de evidências robustas que sustentem sua eficácia, a fototerapia não é atualmente recomendada como tratamento padrão para AA na população pediátrica. Em contrapartida, alguns estudos demonstraram que o *laser* Excimer de 308 nm é opção de tratamento eficaz para AA pediátrica. Em um estudo envolvendo nove crianças com AA, aquelas tratadas com *laser* Excimer duas vezes por semana durante 12 semanas relataram crescimento capilar em 41,5% das áreas tratadas do couro cabeludo, enquanto nenhum crescimento foi observado nas áreas de controle não tratadas.⁵⁷ Além disso, um relato de caso recente observou crescimento capilar significativo em um paciente de 5 anos com AA extensa e refratária, tratado com quelina e *laser* Excimer.⁵⁸

Morfeia/esclerodermia localizada

Morfeia corresponde à doença autoimune e inflamatória rara que afeta a pele e o tecido subcutâneo. Apresenta amplo espectro de manifestações clínicas, mas geralmente é caracterizada pela presença de placas eritematosas que progridem com inflamação e, posteriormente, esclerose e despigmentação da área afetada.⁵⁹ É mais prevalente em caucasianos e a idade média varia entre 7 e 11 anos.⁶⁰ Na maioria dos pacientes, o tratamento tópico pode ser suficiente, mas em casos de doença superficial mais disseminada, a fototerapia (UVA1, UVA, PUVA ou UVB) e o tratamento sistêmico com MTX ou MMF são indicados.^{60,61} A recomendação atual dos especialistas é o uso de UVA1 ou NB-UVB, preferencialmente para crianças maiores de 12 anos com morfeia

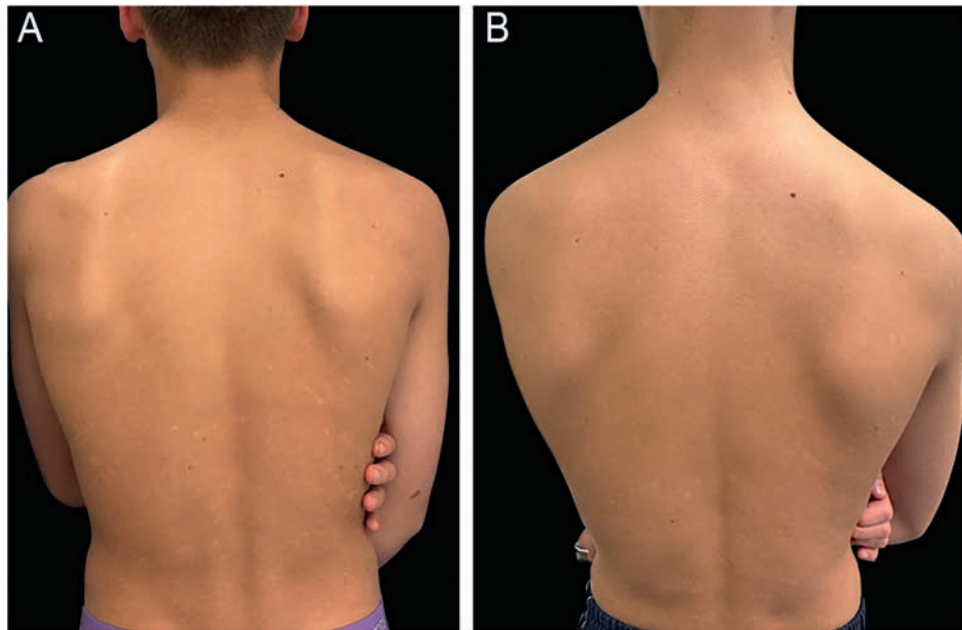


Figura 4 (A) Paciente do sexo masculino, de 16 anos, diagnosticado com pitíriase liquenoide crônica, apresentando placas liquenificadas e descamativas na região lombar. (B) Mesmo paciente após 24 sessões quinzenais de fototerapia com NB-UVB, mostrando melhora clínica significativa.

superficial e não progressiva que não envolva articulações ou ocorra em “áreas não cosmeticamente sensíveis”,⁶² e a dose sugerida de UVA1 é de 60 J/cm^2 até uma dose cumulativa de 1460 J/cm^2 .⁶⁰ A maior parte dos dados disponíveis que apoiam essa abordagem provém de estudos conduzidos em adultos.⁶³ Em um estudo prospectivo envolvendo 13 pacientes, incluindo aqueles na faixa etária pediátrica, foram avaliados tratamentos com PUVA sistêmico, PUVA tópico e NB-UVB, e todos os pacientes responderam efetivamente ao tratamento, independentemente da modalidade escolhida, com melhora evidente tanto clinicamente quanto por meio de exame ultrassonográfico.⁶⁴

Mastocitose

A mastocitose corresponde à doença rara caracterizada pela presença de acúmulo e proliferação anormais de mastócitos em diferentes tecidos; a forma mais comum é a cutânea, denominada “mastocitose cutânea” (MC). É causada por mutações no gene *KIT*.⁶⁵ Em pacientes pediátricos, a forma de apresentação mais frequente é a mastocitose limitada à pele (MC), considerada doença clonal mielo-proliferativa com curso benigno, prognóstico favorável e tendência à resolução espontânea antes da puberdade.⁶⁶ Em um estudo retrospectivo com 20 pacientes com MC, 10 pacientes foram tratados com NB-UVB e 10 com PUVA; ambos os grupos apresentaram redução estatisticamente significativa do prurido, juntamente com diminuição dos níveis séricos de triptase.⁶⁵ A luz UVB demonstrou ter efeito inibitório sobre a degranulação dos mastócitos, provavelmente por causar danos não citotóxicos ao metabolismo dos fosfolípidios da membrana.⁶⁷ Atualmente, não existem diretrizes de tratamento padronizadas para a mastocitose sistêmica (MS) em crianças. O principal objetivo do tratamento é limitar

a liberação de mediadores dos mastócitos, evitando potenciais fatores desencadeantes. A base da terapia sistêmica consiste em anti-histamínicos H1 e H2 de segunda geração, que ajudam a reduzir a vermelhidão, o prurido e a controlar a formação de pápulas,⁶⁸ e a fototerapia (NB-UVB) pode ser considerada terapia de segunda linha para casos refratários.⁶⁹

Histiocitose de células de Langerhans

A fototerapia, especificamente a NB-UVB, também tem sido explorada como opção terapêutica para a histiocitose de células de Langerhans (HCL) com manifestações cutâneas. No entanto, apenas casos isolados são relatados na literatura. Ness MJ et al. relataram o uso de NB-UVB em um paciente pediátrico com lesões cutâneas de HCL, mostrando resposta favorável com efeitos adversos mínimos.⁷⁰ Outro relato documentou o tratamento bem-sucedido de uma menina de 10 meses com HCL cutânea usando NB-UVB. Inicialmente, a paciente apresentava placa eritematosa no tórax, com o diagnóstico confirmado após biópsia. Como a lesão não respondeu às injeções de triancinolona, optou-se pela NB-UVB, com resolução completa após 12 sessões, sem efeitos adversos. Esses casos corroboram a eficácia e a segurança da NB-UVB para o tratamento de lesões de HCL cutânea em crianças, evitando o uso de tratamentos sistêmicos com potenciais efeitos colaterais.⁷¹

Doença do enxerto contra o hospedeiro cutânea

A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) cutânea é complicação comum em pacientes submetidos a transplante alogênico de medula óssea e pode afetar múltiplos órgãos – a pele é o mais frequentemente envolvido.⁷² Tipicamente, a

DECH aguda se apresenta como erupção cutânea, com prurido eritematoso, papuloso ou macular.⁷³ Existem múltiplas opções de tratamento, como terapia tópica com corticoides ou inibidores da calcineurina, terapia sistêmica e terapias físicas (fototerapia ou fotoférese extracorpórea).⁷⁴ Em um estudo com 10 pacientes pediátricos com resposta refratária ao tratamento imunossupressor de primeira linha, aqueles tratados com NB-UVB alcançaram remissão completa em 80% dos pacientes.⁷⁵ Em uma revisão sistemática recente, os autores avaliaram um total de 28 estudos e 1.304 pacientes. Os pacientes tratados com PUVA apresentaram taxa de resposta de 89,9%, com média de 33,2 tratamentos; os pacientes tratados com NB-UVB apresentaram resposta de 94%, com média de 26 tratamentos; e os pacientes tratados com UVA1 apresentaram resposta de 89,3%, com média de 26,2 tratamentos, porém com maior incidência de eventos adversos relatados.⁷² PUVA e UVA1 parecem ser mais eficazes para o tratamento de manifestações cutâneas escleróticas.⁷⁴

Prurigo nodular

O prurigo nodular corresponde à doença crônica da pele caracterizada pela presença de múltiplos nódulos pruriginosos na pele. Para essa doença, foi encontrado apenas um caso de um paciente tratado com 25 sessões de fototerapia NB-UVB, atingindo dose cumulativa total de 18,0 J/cm². Após o tratamento, observou-se melhora significativa, com a pele praticamente livre de lesões, de acordo com a escala PGAS. No entanto, o paciente perdeu o seguimento após 12 meses.¹

Outras condições

A fototerapia também tem sido usada para tratar outras condições em pacientes pediátricos, como urticária pigmentosa, hidroa vacciniforme e dermatoses pruriginosas.⁴ Além disso, a fototerapia pode ser usada como fotoprotetora para erupções cutâneas fotossensíveis, como protoporfiria eritropoietica e erupção polimórfica à luz.⁷⁶

Considerações práticas

De acordo com a experiência dos autores e as publicações sobre o assunto, para a seleção adequada de candidatos, é essencial realizar anamnese detalhada e exame físico completo, além de considerar a presença de contraindicações absolutas. Uma vez descartadas essas contraindicações, a modalidade de fototerapia mais apropriada e o protocolo de tratamento ideal devem ser selecionados.¹³ Também é fundamental obter o consentimento livre e esclarecido por escrito dos pais ou responsáveis antes de iniciar o tratamento, garantindo que eles compreendam os benefícios, os riscos, as alternativas e o curso esperado da fototerapia.

Os protocolos de dosagem e frequência para fototerapia em crianças podem variar, pois não existem diretrizes estabelecidas para os parâmetros de tratamento. Normalmente, o plano de tratamento começa com o cálculo da dose mínima de eritema (DME), com a dose inicial definida em 70% da DME ou menos. As sessões subsequentes geralmente aumentam em 20% por tratamento. Alguns estudos,

entretanto, sugerem uma escalada mais gradual de 10% por sessão para minimizar os efeitos colaterais agudos, como eritema e queimação, e para melhorar a tolerabilidade geral.¹ Deve-se notar que a dose inicial do tratamento também pode ser calculada com base no tipo de pele do paciente, com aumentos progressivos. Ajustes podem ser necessários se houver longos intervalos entre as sessões. No caso da terapia PUVA, exames laboratoriais basais e de seguimento, como testes de função hepática, perfil renal e hemograma completo, entre outros, devem ser realizados em virtude da administração sistêmica de psoralenos. Além disso, as formulações de psoraleno devem ser cuidadosamente selecionadas para pacientes pediátricos, com preferência por preparações de baixa dose ou líquidas para garantir dosagem segura e precisa.⁷⁷

Um estudo retrospectivo de 98 pacientes pediátricos com idade média de 10,5 anos e 122 adultos recebendo fototerapia não mostrou diferenças estatisticamente significantes na dosagem, duração ou número de sessões entre os dois grupos quando tratados com terapia NB-UVB ou PUVA. Resposta completa foi alcançada em 35% dos pacientes pediátricos e nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos pediátrico e adulto. Este estudo concluiu que a terapia com NB-UVB e PUVA são seguras e eficazes para crianças e podem seguir os mesmos protocolos de tratamento utilizados em adultos. As condições mais comuns tratadas foram psoríase (48%), vitiligo (17%) e DA (16%).⁷⁸

A administração de fototerapia em crianças apresenta vários desafios. Uma das principais dificuldades é garantir a adesão ao uso de óculos de proteção, especialmente em crianças pequenas, e assegurar que elas permaneçam imóveis durante o tratamento, o que é crucial para atingir as áreas afetadas e minimizar os efeitos colaterais.⁴ Portanto, crianças em idade escolar são frequentemente consideradas o ponto de partida mais adequado para a terapia UVB. Também é importante avaliar o desenvolvimento comportamental da criança, incluindo sua capacidade de permanecer imóvel e lidar com a ansiedade de separação.¹⁴ É essencial implementar medidas abrangentes de fotoproteção durante e após as sessões de fototerapia, visto que a pele se torna mais sensível à radiação UV após o tratamento. A fotoproteção física, como o uso de roupas de proteção, incluindo balaclavas ou vestimentas que cubram as áreas não afetadas, é particularmente importante durante a fototerapia para proteger a pele não afetada da exposição desnecessária.^{4,7,14} Paralelamente, a fotoproteção química rigorosa por meio da aplicação diária de protetores solares de amplo espectro é fortemente recomendada fora das sessões de tratamento para reduzir o risco de danos cumulativos induzidos por UV. Nesse contexto, a importância da educação do paciente e da família e o valor da obtenção do consentimento informado por escrito antes de iniciar o tratamento são cruciais.

Outro desafio é a frequência das sessões de tratamento, que geralmente ocorrem de duas a três vezes por semana. Isso pode ser difícil tanto para a criança quanto para os pais, especialmente para crianças em idade escolar, que podem perder aulas em decorrência dos tratamentos frequentes.⁴ A adesão ao tratamento é um dos principais desafios da fototerapia, mas estudos sugerem que, na população pediátrica, a adesão é maior do que em adultos. Em um estudo recente, a principal causa de tratamento incompleto foi a

incompatibilidade com a escola.⁷⁸ Em casos selecionados, a fototerapia domiciliar pode ser considerada para melhorar a adesão e reduzir os encargos logísticos. No entanto, essa abordagem requer treinamento rigoroso para os cuidadores, medidas de segurança adequadas, supervisão médica regular e compreensão clara dos riscos, como queimaduras ou superexposição.³⁰

Para lidar com esses desafios, recomenda-se que as crianças e seus pais se familiarizem com a unidade de tratamento. Eles devem ter permissão para entrar e sair da unidade conforme necessário. Durante o tratamento, os pais podem permanecer por perto, com a opção de manter a porta ligeiramente entreaberta ou ficar do lado de fora para confortar a criança. Com o tempo, o objetivo é fazer a transição para sessões sem acompanhamento.¹⁴

Efeitos adversos e considerações de segurança

Os principais efeitos adversos agudos da fototerapia, dependendo da modalidade, incluem eritema, prurido, xerose e bronzeamento, e os de longo prazo incluem o risco de fotocarcinogênese e envelhecimento precoce da pele.

Para a fototerapia UVB e UVA, os efeitos colaterais de curto prazo incluem eritema (que aparece nas primeiras 24 horas), bolhas, xerose, prurido, erupções fotossensíveis e infecções recorrentes pelo vírus herpes simplex. Também deve ser considerado o risco de reações fototóxicas, como as causadas por tetraciclina, fluoroquinolonas, voriconazol, azatioprina, amiodarona e outros. Ansiedade também pode surgir em alguns pacientes e deve ser discutida antes do tratamento. Entretanto, esses efeitos colaterais podem ser controlados com a educação do paciente e a seleção correta da modalidade, dosagem e ajuste da dose, proteção das áreas não afetadas, monitoramento das doses cumulativas de UV e exame completo da pele.⁷ Não há evidências mensuráveis de aumento da fotocarcinogênese em pacientes tratados com NB-UVB e UVA1.^{2,79,80}

Na prática clínica, a decisão de iniciar a fototerapia deve ser precedida por avaliação cuidadosa das contraindicações e das condições de precaução. Estas incluem contraindicações absolutas (p. ex., síndromes de fotossensibilidade, histórico de melanoma), contraindicações relativas (p. ex., gravidez, imunossupressão, idade pediátrica) e precauções específicas (p. ex., uso de medicamentos fotossensibilizantes, exposição prévia à radiação, proteção ocular) que variam ligeiramente dependendo da modalidade utilizada (NB-UVB vs. PUVA). Um resumo detalhado dessas condições é fornecido na tabela 2. Essa estratificação é essencial para otimizar a segurança e minimizar o risco, particularmente em populações vulneráveis.^{13,14,81}

Alguns estudos relataram doses cumulativas seguras de até 1.985 mJ/cm² em populações de pele escura sem observar malignidade cutânea durante o seguimento de longo prazo. As diretrizes da AAD recomendam doses máximas por sessão que variam de acordo com o fototipo, chegando a até 5.000 mJ/cm² para fototipos V–VI.⁸² No entanto, elas não estabelecem um limite absoluto para a dose cumulativa ou o número de sessões. Na prática clínica, entre 50 e 200 sessões são normalmente realizadas, e há relatos de pacientes tratados com mais de 500 sessões sem aumento significativo

no risco de câncer de pele.^{34,83} Por outro lado, sabe-se que o risco de melanoma aumenta significativamente após mais de 200 sessões de PUVA, particularmente após 15 anos de seguimento.⁸² Em relação à dose cumulativa, estudos em populações de pele escura relataram até 2.085 J/cm² de UVA sem observar malignidade. No entanto, em populações de pele clara, recomenda-se limitar a exposição cumulativa e o número total de sessões, idealmente não excedendo 150–200 sessões ao longo da vida.⁸⁴ Para UVA1, os protocolos variam, mas geralmente são necessárias pelo menos oito sessões com doses médias a altas (até 40 J/cm² por sessão) para resposta clínica. Nenhum limite absoluto para dose cumulativa ou número máximo de sessões foi estabelecido na literatura revisada.⁸⁵

Para PUVA, os psoralenos orais podem causar náuseas e vômitos.⁸⁶ Os efeitos colaterais de curto prazo do PUVA incluem eritema (que aparece em 48 a 72 horas), edema e formação de bolhas. Além disso, a terapia PUVA pode induzir catarata e, como o cristalino é mais permeável em idade mais jovem, o PUVA oral é relativamente contraindicado em crianças menores de 12 anos.⁸⁷ Os efeitos em longo prazo da PUVA incluem fotoenvelhecimento, alterações pigmentares, rugas, xerose, danos actínicos e lentiginose por PUVA (sardas).^{14,81} Evidências demonstraram que a PUVA está associada a risco significativamente aumentado de desenvolvimento de carcinoma espinocelular (CEC) e ceratoses actínicas (CA), principalmente, mas também, em menor incidência, melanoma e carcinoma basocelular (CBC).^{8,80}

As contraindicações absolutas para a fototerapia incluem distúrbios fotossensíveis e predisponentes ao câncer de pele, como xeroderma pigmentoso, lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Gorlin.¹³ Histórico familiar de câncer de pele também deve ser considerado, embora não seja necessariamente uma contraindicação.¹⁴

Um estudo retrospectivo monocêntrico com 90 crianças menores de 16 anos que receberam um total de 790 sessões de fototerapia (média de três sessões por semana) constatou que a fototerapia foi geralmente bem tolerada. Dentre esses pacientes, 52% foram tratados para psoríase, com outras indicações incluindo vitiligo (19%), DA (11%), prurido/prurigo (9%) e AA (9%). Eritema leve ocorreu em 15% dos pacientes, e 32% interromperam o tratamento, principalmente por dificuldade em conciliar os horários de tratamento com o trabalho dos pais ou o horário escolar das crianças.³ Uma revisão retrospectiva de 100 indivíduos menores de 18 anos que receberam fototerapia com NB-UVB, BB-UVB ou PUVA também constatou que os tratamentos foram bem tolerados. Eritema de grau 2 ou superior ocorreu em 46% das crianças, mas reações mais graves (graus 3 e 4) foram infrequentes, e apenas três delas interromperam o tratamento em decorrência de queimaduras.¹⁰

O principal risco em longo prazo da fototerapia em crianças é o potencial desenvolvimento de malignidade cutânea em virtude da exposição repetida à radiação UV. No entanto, esse risco potencial deve ser ponderado em relação aos benefícios do tratamento. Um estudo de coorte retrospectivo envolvendo 3.506 pacientes, de 16 a 100 anos, com idade mediana de 50 anos no seguimento, tratados com BB-UVB, NB-UVB e/ou UVA combinado, com seguimento médio de 7,3 anos, avaliou a incidência de câncer de pele. A maioria dos pacientes apresentava psoríase (60,9%) ou eczema

Tabela 2 Contraindicações e considerações sobre o uso da fototerapia UVB e PUVA

Contraindicação	Fototerapia UVB	Fototerapia PUVA
Absoluta	• Síndromes genéticas com fotossensibilidade ou risco de câncer (p. ex., xeroderma pigmentoso, síndrome de Bloom, síndrome de Gorlin, síndrome de Cockayne) • Dermatoses fotossensíveis (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite) • Incapacidade de seguir ou realizar o protocolo de tratamento (p. ex., claustrofobia grave, limitações físicas)	• Síndromes genéticas com fotossensibilidade ou risco de câncer (p. ex., xeroderma pigmentoso, síndrome de Bloom, síndrome de Gorlin, síndrome de Cockayne) • Dermatoses fotossensíveis (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite) • Gravidez e amamentação (PUVA oral) • Insuficiência hepática ou renal grave (PUVA oral) • Hipersensibilidade ou intolerância ao psoraleno
Relativa	• Histórico de melanoma ou câncer de pele não melanoma • Exposição prévia a arsênico ou radiação ionizante • Uso de agentes fotossensibilizantes (p. ex., tetraciclina, retinoides, AINEs) • Fotodermatoses (p. ex., dermatite actínica crônica, erupção polimorfa à luz, urticária solar) • Imunossupressão (p. ex., receptores de transplante, imunossupressores sistêmicos) • Catarata sem proteção ocular adequada • Doença sistêmica significativa (p. ex., insuficiência hepática/renal)	• Catarata não tratada • Histórico de melanoma ou câncer de pele não melanoma • Lesões cutâneas pré-malignas atuais • Exposição prévia a arsênico ou radiação • Penfigoide bolhoso/pênfigo • Imunossupressão • Insuficiência hepática ou renal • Alergia ou intolerância a psoralenos • Epilepsia não controlada (risco de convulsões induzidas pela luz)
Precauções	• Gravidez (requer suplementação de ácido fólico e controle da dose de UV; e proteção facial extra para prevenir o melasma) • Nevos atípicos múltiplos/síndrome FAMMM (melanoma familiar com múltiplos nevos atípicos) • Uso de medicamentos ou ervas fotossensibilizantes • Histórico de exposição excessiva à radiação UV ou fotodanos • Ocupações ao ar livre (exposição cumulativa adicional à radiação UV) • Crianças menores de 16 anos (usar com cautela em crianças de 6 a 16 anos)	• Avaliação oftalmológica • Mais de 200 sessões de PUVA ao longo da vida (aumento do risco de carcinoma espinocelular) • Uso de protetores genitais masculinos (aumento do risco de câncer) • Pacientes com dificuldades cognitivas ou de adesão ao tratamento • Histórico de exposição excessiva à radiação UV ou fotodanos • Ocupações ao ar livre (exposição cumulativa adicional à radiação UV) • Crianças menores de 10 anos (preferir NB-UVB em casos pediátricos)

AINEs, anti-inflamatórios não esteroides.

(26,4%), e a mediana do número de tratamentos foi de 43 (variando de 1 a 3.598). No geral, foram relatados 17 casos de câncer de pele, incluindo 17 melanomas, 33 CEC e 120 CBC. Não houve diferença significativa na incidência desses cânceres de pele em comparação com a população em geral, e nenhuma correlação cumulativa dose-resposta entre a exposição à UVB e o câncer de pele foi observada.⁸⁸ Entretanto, esse risco potencial justifica consideração especial em crianças em virtude de sua maior expectativa de vida e da possibilidade de aumento dos riscos carcinogênicos que podem se manifestar mais tarde na vida.⁴

Fototerapia na era dos biológicos

A fototerapia continua sendo uma das modalidades de tratamento mais seguras e com maior respaldo científico em

dermatologia para o manejo de uma variedade de doenças de pele. Suas indicações mais comuns incluem psoríase, vitiligo e DA, entre outras. No entanto, o surgimento de novas terapias, como os medicamentos biológicos, levantou questões sobre a continuidade do papel da fototerapia no tratamento dessas condições. Por exemplo, no vitiligo, a combinação de inibidores tópicos de JAK, como o ruxolitinibe, com fototerapia NB-UVB pode exercer efeito sinérgico na repigmentação. Contudo, evidências robustas estão atualmente limitadas a populações adultas, e mais dados são necessários em pacientes pediátricos.⁸⁹

Um estudo comparativo que avaliou a resposta clínica de pacientes com psoríase tratados com PUVA oral *versus* tratamentos biológicos mostrou que o PUVA oral foi comparável ao tratamento com infliximabe e superior ao etanercepte, efalizumabe, adalimumabe e ustekinumabe.⁹⁰ Um estudo

recente relatado por pacientes com psoríase tratados com NB-UVB *versus* adalimumabe *versus* placebo mostrou que ambas as terapias melhoram a qualidade de vida relacionada à pele e a qualidade de vida geral relacionada à saúde após 12 semanas de tratamento.⁹¹

O custo do tratamento também é fator importante a ser considerado; uma análise realizada em 2010 estimou que os agentes biológicos, como o adalimumabe, custam pelo menos o dobro da combinação de NB-UVB e PUVA.^{7,92} Apesar dos avanços significativos no tratamento de doenças dermatológicas, a fototerapia continua sendo o tratamento de escolha para pacientes com condições subjacentes que contraindicam o uso de terapias sistêmicas, histórico de toxicidade, interações medicamentosas, refratariedade a tratamentos sistêmicos ou considerações econômicas.⁹³

Conclusão

A fototerapia é opção de tratamento eficaz e bem tolerada para pacientes pediátricos com diversas doenças de pele, incluindo psoríase, DA, vitiligo e outras. A decisão de iniciar a fototerapia em pacientes pediátricos deve ser tomada caso a caso, considerando fatores como a gravidade e a extensão da doença, respostas a tratamentos anteriores, idade e comportamento da criança, bem como a capacidade da família de aderir consistentemente ao regime de tratamento. A NB-UVB é a modalidade mais utilizada e preferida por sua eficácia e menor risco; é bem tolerada por crianças, mas há uma clara necessidade de estudos que avaliem seus efeitos colaterais a longo prazo. É importante notar que os protocolos de tratamento nessa população frequentemente carecem de padronização e são extrapolados de experiências com adultos, o que ressalta a necessidade urgente de desenvolver diretrizes específicas para a população pediátrica. Embora as evidências atuais apoiem o uso da fototerapia em crianças, estudos de longo prazo ainda são necessários para estabelecer regimes de dosagem ideais, definir melhor a segurança ao longo do tempo e avaliar seu verdadeiro impacto na qualidade de vida. Nesse sentido, a implementação de estratégias inovadoras, como a fototerapia domiciliar, pode representar um avanço significativo em termos de acessibilidade e adesão ao tratamento.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Eine Benavides: Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Dan Hartmann: Aprovação da versão final do manuscrito; Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Catalina Retamal: Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Fernando Valenzuela: Aprovação da versão final do manuscrito; Revisão crítica da literatura; Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; Revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

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.

Editor

Ana Maria Roselino

Agradecimentos

Os autores gostariam de expressar sua sincera gratidão às doutoras Ligia Aranibar (Departamento de Dermatologia, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile), Irene Araya (Departamento de Dermatologia, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile) e Carmen Gloria Gonzalez (Departamento de Dermatologia, Clínica MEDS, Santiago, Chile), por sua orientação, casos clínicos e comentários ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

Referências

1. Eustace K, Dolman S, Alsharqi A, Sharpe G, Parslew R. Use of phototherapy in children. *Pediatr Dermatol*. 2017;34:150–5.
2. Kurz B, Berneburg M, Bäuml W, Karrer S. Phototherapy: theory and practice. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023;21:882–97.
3. Slimani Y, Elfatoiki FZ, Skali HD, Hali F, Chiheb S. Phototherapy in children: epidemiology, clinical profile, and outcome. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2021;37:224–5.
4. Juarez MC, Grossberg AL. Phototherapy in the pediatric population. *Dermatol Clin*. 2020;38:91–108.
5. Grzybowski A, Sak J, Pawlikowski J. A brief report on the history of phototherapy. *Clin Dermatol*. 2016;34:532–7.
6. Maranda EL, Smith M, Nguyen AH, Patel VN, Schachner LA, Joaquin JJ. Phototherapy for pityriasis lichenoides in the pediatric population: a review of the published literature. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17:583–91.
7. Torres AE, Lyons AB, Hamzavi IH, Lim HW. Role of phototherapy in the era of biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:479–85.
8. Barros N, de M, Sbroglio LL, Buffara M, de O, Baka JLCES, Pessoa A, de S, Azulay-Abulafia L. Phototherapy. *An Bras Dermatol*. 2021;96:397–407.
9. Spencer RK, Bartholomew E, Padniewski J, Bhutani T, Asch S. Current practices for pediatric phototherapy: findings from a cross-sectional study. *Pediatr Dermatol*. 2024;41:66–9.
10. Seccombe E, Wynne MD, Clancy C, Godfrey KM, Fityan A. A retrospective review of phototherapy in children, at a tertiary paediatric dermatology unit. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2021;37:34–8.
11. Gamret AC, Price A, Fertig RM, Lev-Tov H, Nichols AJ. Complementary and alternative medicine therapies for psoriasis: a systematic review. *JAMA Dermatol*. 2018;154:1330–7.
12. Radtke MA, Fölster-Holst R, Beikert F, Herberger K, Augustin M. Juvenile psoriasis: rewarding endeavours in contemporary dermatology and pediatrics. *G Ital Dermatol Venereol*. 2011;146:31–45.
13. Lara-Corrales I, Ramnarine S, Lansang P. Treatment of childhood psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *Clin Med Insights Pediatr*. 2013;7:25–33.
14. Crall CS, Rork JF, Delano S, Huang JT. Phototherapy in children: considerations and indications. *Clin Dermatol*. 2016;34:633–9.
15. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of

- psoriasis and psoriatic arthritis: section 4 Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:451–85.
16. Kim HO, Kang SY, Kim JC, Park CW, Chung BY. Pediatric psoriasis: from new insights into pathogenesis to updates on treatment. *Biomedicines.* 2021;9:940.
 17. Pavlovsky M, Baum S, Shpiro D, Pavlovsky L, Pavlotsky F. Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:727–9.
 18. Bronckers IMGJ, Seyger MMB, West DP, Lara-Corrales I, Tollefson M, Tom WL, et al. Safety of systemic agents for the treatment of pediatric psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2017;153:1147–57.
 19. Pahlajani N, Katz BJ, Lozano AM, Murphy F, Gottlieb A. Comparison of the efficacy and safety of the 308 nm excimer laser for the treatment of localized psoriasis in adults and in children: a pilot study. *Pediatric Dermatology.* 2005;22:161–5.
 20. Ersoy-Evans S, Altaykan A, Sahin S, Kölemen F. Phototherapy in childhood. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:599–605.
 21. Jorge MT, Maria OSJ, Valenzuela-Oñate, Mari-Cornejo Pedro C, Altea EM, Amparo PF. Comparison of phototherapy in pediatric and adult patients. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2020;111:41–6.
 22. Gianfaldoni S, Wollina U, Tchernev G, Lotti J, França K, Lotti T. Vitiligo in children: a review of conventional treatments. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6:213–7.
 23. Kanwar AJ, Kumaran MS. Childhood vitiligo: treatment paradigms. *Indian J Dermatol.* 2012;57:466–74.
 24. Retamal C, Hartmann D, Valenzuela F. Vitiligo: a review of pathogenesis and treatments, including new therapies on the horizon. *J Cutan Med Surg.* 2025;29:NP21–33.
 25. Veith W, Deleo V, Silverberg N. Medical phototherapy in childhood skin diseases. *Minerva Pediatr.* 2011;63:327–33.
 26. Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:245–53.
 27. Percivalle S, Piccinno R, Caccialanza M, Forti S. Narrowband ultraviolet B phototherapy in childhood vitiligo: evaluation of results in 28 patients. *Pediatr Dermatol.* 2012;29:160–5.
 28. Dayal S, Sahu P, Gupta N. Treatment of childhood vitiligo using tacrolimus ointment with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Pediatr Dermatol.* 2016;33:646–51.
 29. Koh MJA, Mok ZR, Chong WS. Phototherapy for the treatment of vitiligo in Asian children. *Pediatr Dermatol.* 2015;32:192–7.
 30. Garza-Mayers AC, Paquette GM, Harris JE, Wiss K. Narrowband ultraviolet B phototherapy in pediatric vitiligo: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89:135–6.
 31. Silverberg NB. Recent advances in childhood vitiligo. *Clin Dermatol.* 2014;32:524–30.
 32. Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2010;22:125–37.
 33. Davari DR, Nieman EL, McShane DB, Morrell DS. Current Perspectives on the Management of Infantile Atopic Dermatitis. *J Asthma Allergy.* 2020;13:563–73.
 34. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:327–49.
 35. Clayton TH, Clark SM, Turner D, Goulden V. The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:28–33.
 36. Darné S, Leech SN, Taylor AEM. Narrowband ultraviolet B phototherapy in children with moderate-to-severe eczema: a comparative cohort study. *Br J Dermatol.* 2014;170:150–6.
 37. Chia SY, Chee EEC, Wee LWY, Koh MJA. Phototherapy for the treatment of atopic dermatitis in Singaporean children and adolescents. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2024;40:e12986.
 38. Mirmovich Morvay O, Ramon M, Khamaysi Z, Avitan-Hersh E. Paediatric mycosis fungoides: clinical variants, treatment modalities and response to therapy. *Acta Derm Venereol.* 2023;103:6557.
 39. Kothari R, Szepletowski JC, Bagot M, Sandhu S, Patil A, Grabbe S, et al. Mycosis fungoides in pediatric population: comprehensive review on epidemiology, clinical presentation, and management. *Int J Dermatol.* 2022;61:1458–66.
 40. Zengarini C, Baruffaldi G, Piraccini BM, Bardazzi F, Mussi M, Hrvatin Stancic B, et al. Nb-UVB and PUVA therapy in treating early stages of mycosis fungoides: a single-center cross-sectional study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2023;39:435–40.
 41. Valencia Ocampo OJ, Julio L, Zapata V, Correa LA, Vasco C, Correa S, et al. Mycosis Fungoides in children and adolescents: a series of 23 cases. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2020;111:149–56.
 42. Boulos S, Vaid R, Aladily TN, Ivan DS, Talpur R, Duvic M. Clinical presentation, immunopathology, and treatment of juvenile-onset mycosis fungoides: a case series of 34 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:1117–26.
 43. Rodríguez-Carreón AA, Rodríguez-Lobato E, Rodríguez-Gutiérrez G, Cuevas-González JC, Mancheno-Valencia A, Solís-Arias MP, et al. Actinic prurigo. *Skinmed.* 2015;13:287–95, quiz 296.
 44. Vega Memije ME, Cuevas Gonzalez JC, Hojyo-Tomoka MT, Rodríguez Lobato E. Actinic prurigo as a hypersensitivity reaction type 4. *Int J Dermatol.* 2017;56:e135–6.
 45. Naka F, Shwayder TA, Santoro FA. Photodermatoses: kids are not just little people. *Clin Dermatol.* 2016;34:724–35.
 46. Hönigsmann H. Mechanisms of phototherapy and photochemotherapy for photodermatoses. *Dermatol Ther.* 2003;16:23–7.
 47. Jiang AJ, Lim HW. Phototherapy in the evaluation and management of photodermatoses. *Dermatol Clin.* 2020;38:71–7.
 48. Crouch R, Foley P, Baker C. Actinic prurigo: a retrospective analysis of 21 cases referred to an Australian photobiology clinic. *Australas J Dermatol.* 2002;43:128–32.
 49. Farr PM, Diffey BL. Treatment of actinic prurigo with PUVA: mechanism of action. *Br J Dermatol.* 1989;120:411–8.
 50. Agaoglu E, Erdogan HK, Acer E, Saracoglu ZN, Bilgin M. Narrowband ultraviolet B phototherapy for pityriasis lichenoides: a real-life experience. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2023;39:520–6.
 51. Brazzelli V, Carugno A, Rivetti N, Cananzi R, Barruscotti S, Borroni G. Narrowband UVB phototherapy for pediatric generalized pityriasis lichenoides. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2013;29:330–3.
 52. Gelmetti C, Rigoni C, Alessi E, Ermacora E, Berti E, Caputo R. Pityriasis lichenoides in children: a long-term follow-up of eighty-nine cases. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:473–8.
 53. Tan LS, Chan MMH, Tan DJA, Lee JSS, Chong WS. Effectiveness of paint psoralen and ultraviolet-A in alopecia areata – our experience in the national skin center. *Indian J Dermatol.* 2020;65:199–203.
 54. McKenzie PL, Maltenfort M, Bruckner AL, Gupta D, Harfmann KL, Hyde P, et al. Evaluation of the prevalence and incidence of pediatric alopecia areata using electronic health record data. *JAMA Dermatol.* 2022;158:547–51.
 55. Barton VR, Toussi A, Awasthi S, Kiuru M. Treatment of pediatric alopecia areata: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86:1318–34.
 56. Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilsland D. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31:196–9.
 57. I-Mutairi AN. 308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata in children. *Pediatric Dermatology.* 2009;26:547–50.

58. Fenniche S, Hammami H, Zaouak A. Association of khellin and 308-nm excimer lamp in the treatment of severe alopecia areata in a child. *J Cosmet Laser Ther*. 2018;20:156–8.
59. Zulian F, Vallongo C, Woo P, Russo R, Ruperto N, Harper J, et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2873–81.
60. Mertens JS, Seyger MMB, Thurlings RM, Radstake TRDJ, de Jong EMGJ. Morphea and eosinophilic fasciitis: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:491–512.
61. Miziolek B, Tworek M, Łapczyńska E, Tekielak A, Kochanowska J, Polak K, et al. Utility of phototherapy in patients with systemic sclerosis: systematic review. *Dermatol Ther*. 2022;35:e15478.
62. Constantin T, Foeldvari I, Pain CE, Pálkás A, Höger P, Moll M, et al. Development of minimum standards of care for juvenile localized scleroderma. *Eur J Pediatr*. 2018;177:961–77.
63. George R, George A, Kumar TS. Update on management of morphea (localized scleroderma) in children. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11:135–45.
64. Buense R, Duarte IAG, Bouer M. Localized scleroderma: assessment of the therapeutic response to phototherapy. *An Bras Dermatol*. 2012;87:63–9.
65. Brazzelli V, Grassi S, Merante S, Grasso V, Ciccocioppo R, Bossi G, et al. Narrow-band UVB phototherapy and psoralen-ultraviolet A photochemotherapy in the treatment of cutaneous mastocytosis: a study in 20 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2016;32:238–46.
66. Giona F. Pediatric mastocytosis: an update. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2021;13:e2021069.
67. Krönauer C, Eberlein-König B, Ring J, Behrendt H. Influence of UVB UVA and UVA1 irradiation on histamine release from human basophils and mast cells in vitro in the presence and absence of antioxidants. *Photochem Photobiol*. 2003;77:531–4.
68. Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12:259–70.
69. Brazzelli V, Bossi G, Bonelli A, Isoletta E, Volontè M, Barruscotti S, et al. A case of pediatric indolent systemic mastocytosis: the role of UVB-NB phototherapy in the treatment of cutaneous lesions. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2023;39:540–2.
70. Ness MJ, Lowe GC, Davis DMR, Hand JL. Narrowband ultraviolet B light in Langerhans cell histiocytosis: a case report. *Pediatr Dermatol*. 2014;31:e10–2.
71. Je D, Jy L, Yc K. Successful treatment of cutaneous Langerhans' cell histiocytosis with targeted narrowband ultraviolet B phototherapy in an infant. *Clin exp dermatol*. 2009;34:e280–1.
72. Fachler-Sharp T, Kobal I, Sheffer-Levi S, Cohen A, Hassidim A, Molho-Pessach V, et al. Phototherapy for the treatment of cutaneous graft-versus-host disease: A systematic review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2024;40:e12997.
73. Hymes SR, Alousi AM, Cowen EW. Graft-versus-host disease: part I. pathogenesis and clinical manifestations of graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66, 515.e1-18; quiz 533-534.
74. Hymes SR, Alousi AM, Cowen EW. Graft-versus-host disease: part II. management of cutaneous graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:535, e1-16; quiz 551-2.
75. Brazzelli V, Grasso V, Muzio F, Moggio E, Zecca M, Locatelli F, et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy in the treatment of cutaneous graft-versus-host disease in oncohaematological paediatric patients. *Br J Dermatol*. 2010;162:404–9.
76. Sivaramakrishnan M, Woods J, Dawe R. Narrowband ultraviolet B phototherapy in erythropoietic protoporphyria: case series. *Br J Dermatol*. 2014;170:987–8.
77. França TF, Diniz AV, Silva IL, da, Carvalho RRPC, Lopes VK, Zanuncio VV. Phototherapy with PUVA: versatility and efficacy in dermatoses. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2017;63:393–6.
78. Magdaleno-Tapial J, Ortiz-Salvador JM, Valenzuela-Oñate C, Mari-Cornejo P, Esteve-Martínez A, Pérez-Ferriols A. Experiencia en el uso de fototerapia en pacientes pediátricos y comparación de esta técnica frente a pacientes adultos. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111:41–6.
79. Hearn RMR, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson J, Dawe RS. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol*. 2008;159:931–5.
80. Thompson KG, Kim N. Distinguishing myth from fact: photocarcinogenesis and phototherapy. *Dermatol Clin*. 2020;38:25–35.
81. Ibbotson SH. A perspective on the use of NB-UVB phototherapy vs. PUVA photochemotherapy. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:184.
82. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al., American Academy of Dermatology Work Group. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6 Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:137–74.
83. Bae JM, Ju HJ, Lee RW, Oh SH, Shin JH, Kang HY, et al. Korean Society of Vitiligo Evaluation for skin cancer and precancer in patients with vitiligo treated with long-term narrowband UV-B phototherapy. *JAMA Dermatology*. 2020;156:529–37.
84. Ravindran S, Pai BS, Shetty VM. Risk of cutaneous carcinogenesis with phototherapy in Indian subpopulation: a 10-year analysis and a review of literature. *Dermatol Ther*. 2022;35:e15536.
85. Ronen S, Ramot Y, Zlotogorski A, Shreiberk-Hassidim R. Efficacy of ultraviolet A1 phototherapy for inflammatory, sclerotic and neoplastic dermatological diseases: a 10-year tertiary referral center experience. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2023;39:256–62.
86. Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol*. 1977;68:328–35.
87. Henseler T, Wolff K, Hönigsmann H, Christophers E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The european PUVA study: a cooperative study among 18 european centres. *Lancet*. 1981;1:853–7.
88. Wang E, Ahad T, Liu YA, Lee TK, Lui H, Crawford RI, et al. Incidence and profile of skin cancers in patients following ultraviolet phototherapy without psoralens: a retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90:759–66.
89. Renert-Yuval Y, Ezzedine K, Grimes P, Rosmarin D, Eichenfield LF, Castelo-Soccio L, et al. Expert recommendations on use of topical therapeutics for vitiligo in pediatric, adolescent, and young adult patients. *JAMA Dermatol*. 2024;160:453–61.
90. Inzinger M, Heschl B, Weger W, Hofer A, Legat FJ, Gruber-Wackernagel A, et al. Efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy vs. biologics in moderate to severe chronic plaque psoriasis: retrospective data analysis of a patient registry. *Br J Dermatol*. 2011;165:640–5.
91. Noe MH, Wan MT, Shin DB, Armstrong AW, Duffin KC, Chiesa Fuxench ZC, et al. Patient-reported outcomes of adalimumab, phototherapy, and placebo in the vascular inflammation in psoriasis trial: a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:923–30.
92. Beyer V, Wolverson SE. Recent trends in systemic psoriasis treatment costs. *Arch Dermatol*. 2010;146:46–54.
93. Lim HW, Silpa-archa N, Amadi U, Menter A, Van Voorhees AS, Lebwohl M. Phototherapy in dermatology: a call for action. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:1078–80.



REVISÃO

Tirzepatida em dermatologia: eventos adversos cutâneos, novas aplicações terapêuticas e implicações cosméticas – Revisão abrangente ☆,☆☆



Heba Saed El-Amawy 

Departamento de Dermatologia e Venereologia, Faculdade de Medicina, Tanta University, Tanta, Gharbia, Egito

Recebido em 17 de agosto de 2025; aceito em 19 de setembro de 2025

PALAVRAS-CHAVE

Agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon;
Pele;
Tirzepatida;
Tirzepatida/efeitos adversos;
Tirzepatida/uso terapêutico

Resumo A tirzepatida é agonista duplo dos receptores do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP, do inglês *glucose-dependent insulintropic polypeptide*) e do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1, do inglês *glucagon-like peptide-1*). A tirzepatida foi aprovada pela Food and Drug Administration para o tratamento do diabetes tipo 2 em maio de 2022 e, posteriormente, para o tratamento da obesidade em novembro de 2023, demonstrando eficácia significativa no controle glicêmico e na redução de peso. Além dos benefícios metabólicos, evidências recentes destacam sua relevância em dermatologia. Esta revisão explora as implicações dermatológicas da tirzepatida, incluindo seus efeitos adversos cutâneos, potencial terapêutico em doenças inflamatórias da pele e benefícios cosméticos. Efeitos colaterais cutâneos, como reações de hipersensibilidade, reações no local da injeção e raros eventos dermatológicos graves, foram documentados. Nos ensaios clínicos SURPASS, as reações no local da injeção ocorreram com frequência ligeiramente maior, comparável à de outros agonistas do receptor de GLP-1, como a semaglutida. Enquanto isso, as propriedades imunomoduladoras da tirzepatida sugerem potenciais aplicações terapêuticas em condições como psoríase e hidradenite supurativa. Entretanto, as evidências atuais se limitam a relatos de casos e estudos de pequena escala. Além disso, seus profundos efeitos na distribuição de gordura despertam interesse em suas implicações estéticas. A rápida perda ponderal induzida pela tirzepatida pode levar a alterações estéticas, incluindo a redução do volume facial, o que exige interpretação cautelosa. Esta revisão narrativa resume os dados atuais de ensaios clínicos, relatos de casos e fontes de farmacovigilância, com base em busca bibliográfica no PubMed, Scopus e Google Scholar até maio de 2025, com foco em eventos adversos relacionados à pele, efeitos terapêuticos e resultados estéticos da tirzepatida.

© 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.2025.501255>

☆ Como citar este artigo: El-Amawy HS. Tirzepatide in dermatology: cutaneous adverse events, emerging therapeutic roles, and cosmetic implications – a comprehensive review. *An Bras Dermatol.* 2026;101:501255.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia e Venereologia, Faculdade de Medicina, Tanta University, Tanta, Gharbia, Egito.
E-mails: hebasaed88@gmail.com, heba.elamawy@med.tanta.edu.eg

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

Introdução

A tirzepatida é novo medicamento desenvolvido e aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA em maio de 2022 para o tratamento do diabetes tipo 2 (Mounjaro) e aprovado para o tratamento da obesidade em novembro de 2023 (Zepbound).¹ Ela age simulando a ação de dois hormônios intestinais naturais, o polipeptídeo insulínotropo dependente de glicose (GIP) e o peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), que são liberados após as refeições e são responsáveis pelo apetite, controle da ingestão calórica e regulação da ingestão alimentar, contribuindo, portanto, para a regulação dos níveis de açúcar no sangue. Por ativar ambos os receptores, a tirzepatida é conhecida como agonista duplo do receptor de incretina.²

Metodologia

Esta revisão narrativa foi conduzida por meio de busca abrangente na literatura, desde o início até maio de 2025, nas bases de dados PubMed, Scopus e Google Scholar. Os termos de busca incluíram combinações de palavras-chave e operadores booleanos, como ("tirzepatide" OR "Mounjaro" OR "Zepbound") AND ("GLP-1 receptor agonist" OR "dual incretin") AND ("dermatology" OR "skin" OR "cutaneous" OR "adverse effects" OR "hypersensitivity" OR "injection-site reactions" OR "cosmetic"). Os descritores em ciências da saúde (DeCS/MeSH) foram aplicados no PubMed quando disponíveis (p. ex., "Skin Diseases," "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"). Uma estratégia de busca representativa no PubMed foi: ("tirzepatide"[Mesh] OR "tirzepatide"[tiab]) AND ("Skin Diseases"[Mesh] OR "cutaneous"[tiab] OR "dermatology"[tiab]). No Google Scholar, os primeiros 200 resultados foram analisados e apenas artigos revisados por pares foram incluídos. Os estudos elegíveis foram pesquisas originais em inglês, revisões, ensaios clínicos e relatos de caso que abordassem efeitos adversos dermatológicos, implicações terapêuticas ou resultados cosméticos. Duplicatas foram removidas manualmente, e as referências foram pesquisadas manualmente em busca de estudos adicionais. A triagem e a extração foram realizadas pelo autor, e os resultados foram sintetizados narrativamente em virtude do escopo limitado das evidências disponíveis.

Estrutura química da tirzepatida

A molécula é polipeptídeo sintético composto por 39 aminoácidos, baseado principalmente na sequência do GIP, com algumas modificações que propiciam que ela também ative o receptor GLP-1. Para prolongar sua meia-vida e possibilitar a administração uma vez por semana, uma cadeia lateral de diácido graxo C20 é adicionada. conjugado ao peptídeo, promovendo a ligação à albumina.³

A diferença entre a tirzepatida e outros medicamentos é sua capacidade de agir em dois receptores diferentes ao mesmo tempo. Os agonistas do receptor GLP-1, como exenatida, liraglutida, dulaglutida e semaglutida, que estimulam apenas a via GLP-1, ajudam a reduzir o açúcar no sangue e o apetite, mas seu efeito limita-se a uma única via. Em contraste, a dupla ação da tirzepatida resulta em

melhoras maiores tanto no controle do açúcar no sangue quanto na perda ponderal, como se verificou em ensaios clínicos recentes. Parece também ser mais bem tolerada em alguns pacientes, porque a parte GIP da molécula pode ajudar a reduzir os efeitos secundários comuns, como náuseas e vômitos. A tolerabilidade gastrointestinal geral parece ser amplamente comparável à dos agonistas do receptor GLP-1; entretanto, a sugestão de que a ativação do receptor GIP pode atenuar as náuseas permanece especulativa e requer validação adicional.^{3,4}

Mecanismo de ação da tirzepatida

A tirzepatida é novo agonista de receptor duplo que tem como alvo tanto o GIP e GLP-1. Estudos revelam maior grau de interação da tirzepatida com o receptor de GIP do que com o receptor de GLP-1, de modo que a molécula demonstra maior afinidade pelo receptor de GIP, com agonismo parcial no receptor de GLP-1.⁵ Após administração subcutânea, a tirzepatida liga-se e ativa ambos os receptores, levando ao aumento da liberação de insulina pelo pâncreas, à supressão da liberação de glucagon, ao retardo do esvaziamento gástrico e à promoção da saciedade por mecanismos centrais, melhorando assim o controle glicêmico pós-prandial e geral. Além disso, a ativação do receptor de GIP proporciona benefícios metabólicos adicionais, como a melhora da sensibilidade à insulina nos adipócitos, e pode também neutralizar os efeitos colaterais gastrointestinais frequentemente associados ao GLP-1, aumentando assim a tolerabilidade e a adesão à terapia; contudo, essas hipóteses requerem validação adicional. A ação sinérgica dessas vias resulta em reduções significantes na hemoglobina glicada (HbA1c) e em perda ponderal substancial, em comparação com as observadas com agonistas do receptor de GLP-1 isoladamente. Adicionalmente, a tirzepatida também demonstrou aumentar os níveis de adiponectina, hormônio proteico que regula a oxidação da glicose e dos ácidos graxos. Isso pode contribuir para efeitos favoráveis na sensibilidade à insulina e no metabolismo lipídico, mas as evidências atuais ainda são limitadas. No programa clínico SURPASS, a tirzepatida alcançou reduções superiores na HbA1c em comparação com os agonistas do receptor GLP-1, enquanto os estudos SURMOUNT demonstraram perda ponderal substancial em indivíduos com obesidade.^{4,6} Embora esses resultados destaquem o potencial terapêutico do agonismo duplo, as alegações de redução do risco cardiovascular devem permanecer cautelosas até que os ensaios de desfecho cardiovascular (CVOT, do inglês *cardiovascular outcome trials*) dedicados sejam totalmente publicados.^{1,4,7,8}

Farmacocinética e eficácia da tirzepatida

Após a injeção, a tirzepatida é metabolizada em aminoácidos individuais em diferentes tecidos, incluindo o fígado, onde a estrutura polipeptídica sofre clivagem proteolítica e a cadeia lateral de ácido graxo sofre oxidação e hidrólise amídica. Essa cadeia de ácido graxo ajuda a tirzepatida a se ligar à albumina, retardando sua degradação e eliminação. A tirzepatida leva cerca de 8 a 72 horas para atingir o pico de concentração sérica. Sua meia-vida é de cinco dias, o que propicia a injeção subcutânea semanal. Os metabólitos do medicamento são eliminados na urina e nas fezes.⁹ Os

relatos anteriores classificaram a tirzepatida como terapia de “segunda linha” após os agonistas do receptor de GLP-1.¹⁰ No entanto, as diretrizes atuais da ADA e da SBD 2024 apoiam seu uso precoce em pacientes selecionados com base em características clínicas e objetivos do tratamento, em vez de como agente de primeira linha incondicional.^{11,12}

Em comparação ao placebo no estudo SURPASS-1, houve redução de -2,11% nos níveis de HbA1c com dose de 5 mg por semana, com redução de peso de 5,4 kg, em comparação com -0,86% com o placebo, que aumentou para redução de -2,34% na HbA1c e redução de peso de 10,5 kg ao atingir a dose mais alta de 15 mg por semana de tirzepatida.⁴ No estudo SURPASS-2 (comparação direta com a semaglutida), a tirzepatida produziu reduções superiores tanto na HbA1c quanto no peso corporal.¹³ No estudo SURPASS-5, a tirzepatida reduziu a HbA1c em até -2,34% e o peso corporal em -10,5 kg ao longo de 40 semanas, de modo dose-dependente. Esses efeitos são comparáveis aos da semaglutida para o controle glicêmico e de peso.¹⁴ Quando administrada a pacientes não diabéticos, no estudo SURMOUNT-1 (obesidade sem diabetes), em dose de 5 a 15 mg uma vez por semana, a tirzepatida produziu reduções notáveis no peso, variando de 16,5% a 22,4% ao longo de um período de 72 semanas.⁷ Por sua ação na perda de peso, é provável que tenha efeito indireto no tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica; entretanto, essa indicação permanece em fase de investigação.¹⁵

Dosagem e efeitos adversos da tirzepatida

A tirzepatida é administrada uma vez por semana por injeção subcutânea; a dose é aumentada gradualmente com base na HbA1c, na resposta ao peso e na tolerabilidade. A dose inicial de 2,5 mg visa à tolerabilidade, e não à eficácia glicêmica; portanto, o tratamento normalmente começa com 2,5 mg uma vez por semana e, após quatro semanas, a dose é aumentada para 5 mg, com aumentos adicionais de 2,5 mg em intervalos de ≥ 4 semanas, se necessário. A dose máxima é de 15 mg por semana. As evidências de modificação da dose em doença renal em estágio terminal e doença hepática avançada são limitadas, e o uso durante a gravidez ou lactação deve ser evitado em virtude da insuficiência de dados de segurança.¹⁶

A tirzepatida é geralmente bem tolerada; a maioria dos efeitos colaterais são dose-dependentes. Os efeitos colaterais mais comuns são gastrointestinais, incluindo náuseas, diarreia, vômitos, constipação e diminuição do apetite, particularmente durante as primeiras semanas de tratamento, que melhoram com o tempo. A hipoglicemia decorrente da tirzepatida é rara, a menos que a tirzepatida seja combinada com insulina ou sulfonilureias. Pâncreatite foi relatada, mas a causalidade não foi comprovada. Doenças da vesícula biliar (p. ex., colelitíase) e lesão renal aguda foram descritas como associações, frequentemente relacionadas à desidratação por perdas gastrointestinais. No geral, o perfil de segurança da tirzepatida assemelha-se bastante ao dos agonistas do receptor de GLP-1; recomenda-se monitoramento cuidadoso, especialmente durante a titulação da dose.^{2,17}

A tirzepatida não deve ser usada com outros agonistas do GLP-1 e deve ser usada com cautela com insulina para evitar hipoglicemia. Pode reduzir a eficácia dos contraceptivos orais e afetar a absorção de outros medicamentos

orais em virtude do retardo do esvaziamento gástrico. As contraindicações incluem histórico pessoal ou familiar de carcinoma medular da tireoide, neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM 2) e hipersensibilidade conhecida ao medicamento. O monitoramento de rotina deve incluir HbA1c, peso, aparecimento de sinais de efeitos adversos, como distúrbios gastrointestinais e pâncreatite, e novos nódulos tireoidianos durante a terapia.^{13,18}

Em virtude de seu uso global generalizado e da via de administração subcutânea, há grande necessidade de compreender melhor os efeitos adversos cutâneos associados à tirzepatida. Embora os benefícios metabólicos da tirzepatida estejam bem documentados, também são relatados efeitos adversos; é preciso destacar as reações cutâneas. Esses efeitos colaterais relacionados à pele variam de reações leves no local da injeção a respostas de hipersensibilidade raras, mas potencialmente graves. Esta revisão tem como objetivo fornecer visão geral detalhada dos efeitos colaterais cutâneos induzidos pela tirzepatida, mecanismos subjacentes sugeridos, implicações clínicas e estratégias de manejo. Os efeitos colaterais cutâneos relacionados com o uso de tirzepatida estão resumidos na tabela 1.^{13,19-24}

Reações no local da injeção

As reações no local da injeção (RLI) são os efeitos colaterais cutâneos mais frequentemente relatados associados à tirzepatida.^{14,25} Essas reações geralmente se manifestam como vermelhidão e eritema localizados ao redor da área da injeção, edema ou endurecimento leve, prurido e desconforto ou dor durante e após a injeção no local da aplicação. Nos estudos clínicos SURPASS, as RLI de tirzepatida foram relatadas consistentemente em aproximadamente 2% a 6% dos pacientes, em comparação com $\leq 1\%$ com placebo ou comparadores ativos (semaglutida, dulaglutida, insulina degludeca ou glargina).^{4,13,14,19,25,26} Além disso, de acordo com as informações de prescrição da FDA, as RLI foram relatadas com mais frequência em pacientes que desenvolveram anticorpos antitirzepatida (4,6%) em comparação com pacientes sem anticorpos (0,7%).²⁷

Embora a incidência tenha parecido ligeiramente maior em pacientes que desenvolveram anticorpos antitirzepatida, isso representa uma correlação em vez de causalidade estabelecida. Mullin et al. relataram que a hipersensibilidade e as RLI foram mais frequentes em pacientes com anticorpos antidrogas emergentes do tratamento (ADA+, do inglês *anti-drug antibodies*) do que em pacientes ADA-; nenhuma associação temporal consistente foi detectada entre o momento da notificação do evento e o *status* de ADA, e a maioria dos eventos se resolveu independentemente do *status* de ADA.²⁵

Nos ensaios clínicos de obesidade SURMOUNT, as taxas de RLI foram ligeiramente maiores, ocorrendo em cerca de 6% a 8% dos pacientes que usaram tirzepatida para controle de peso, em comparação com 2% no grupo placebo. Além disso, as reações geralmente foram leves e se resolveram espontaneamente em poucos dias.^{6,7,28} O risco de RLI é consistente com outras terapias injetáveis com incretinas. As RLI provavelmente resultam de resposta imune ou inflamatória localizada ao peptídeo, aos excipientes ou ao trauma da injeção. Injeções repetidas na mesma área podem aumentar o risco.¹⁹⁻²¹ O diagnóstico diferencial importante das RLI

Tabela 1 Eventos adversos dermatológicos relacionados associados à tirzepatida

Ano	Tipo de estudo	Evento Adverso Dermatológico	Número de pacientes afetados	Dosagem	Tempo do início	Tratamento	Explicação do mecanismo
2021[13]	SURPASS-2 (ECR de fase 3)	Reações no local da injeção e reações de hipersensibilidade	Reações no local da injeção: 1,9% (5 mg), 2,8% (10 mg), 4,5% (15 mg) Reações de hipersensibilidade: 1,7%–2,8%	5 mg, 10 mg, 15 mg /semana	Não especificado	Tratamento sintomático, geralmente autolimitado.	Possivelmente relacionado à resposta imune local à injeção subcutânea e/ou à presença de anticorpos antidrogas
2021[19]	SURPASS-3 (ECR de fase 3)	Reações no local da injeção e reações de hipersensibilidade	RLI: < 1%–2% Reações de hipersensibilidade: ~3% para todas as doses	5 mg, 10 mg, 15 mg /semana	Não especificado	Geralmente leve e com resolução espontânea	Resposta imune local; taxa semelhante à da insulina degludeca
2023[20]	Relato de caso	Erupção cutânea no local da injeção	1	2,5 mg /semana	10 dias após a injeção	A interrupção do tratamento com tirzepatida induziu a resolução do quadro em um mês	Não especificado
2024[21]	Análise transversal	Erupção cutânea, prurido, alopecia, urticária, hiperidrose	Efeitos colaterais cutâneos gerais da tirzepatida (14,22%): erupção cutânea (17,7%), prurido (12,9%), hiperidrose (6%), urticária (14,9%) e alopecia (22,7%)	Não especificado	Não especificado	Não especificado	Não especificado
2023[22]	Relato de caso	Reação anafilática bifásica (erupção urticariforme difusa) e angioedema bem como colapso respiratório e recorrência cardiovascular), recorrência dos sintomas de anafilaxia após resolução inicial	1	5 mg /semana	20 minutos após a injeção	Epinefrina, metilprednisolona, difenidramina; observação no pronto-socorro (sugere-se que pacientes com anafilaxia à tirzepatida possam se beneficiar da terapia de dessensibilização)	Anafilaxia independente de IgE (não houve exposição prévia à tirzepatida)
2024[23]	Relato de caso	Reação alérgica imediata à tirzepatida: início súbito de prurido disseminado intenso e erupção urticariforme generalizada nos braços, mãos, costas e em todo o corpo, exceto no rosto e pescoço	1	Não especificado (mas ocorreu após a primeira injeção de tirzepatida)	10 a 15 min após a injeção	Anti-histamínicos, sintomas resolvidos após a suspensão do uso	Possível hipersensibilidade mediada por IgE
2025[24]	Análise retrospectiva	Os mais comuns: reações eczematosas, prurido, erupções medicamentosas, hiperidrose, alopecia	No total, 690 reações (5,96%) dos eventos adversos cutâneos relacionados foram: reações eczematosas (183 casos), alopecia (155 casos), erupção medicamentosa (151 casos), prurido (130 casos), hiperidrose (39 casos), descoloração da pele (oito casos), reações potencialmente fatais (sete casos), psoríase (quatro casos), acne (cinco casos), alterações nas unhas (três casos) e fotossensibilidade (quatro casos)	Não especificado	Não especificado	Não especificado	Não especificado

inclui celulite, que pode ser excluída pela evolução autolimitada dos sintomas e pela ausência de febre e sintomas sistêmicos.²⁰ A educação do paciente sobre a rotação do local de aplicação e a técnica asséptica é essencial para minimizar a recorrência e as complicações.

Reações de hipersensibilidade

Além das RLI localizadas, a tirzepatida pode causar erupções cutâneas generalizadas, como erupções maculopapulares, urticária e, em casos raros, condições mais graves como angioedema; embora raras, essas reações foram relatadas. Nos estudos SURPASS, as reações de hipersensibilidade ocorreram em aproximadamente 1% a 2% dos pacientes tratados com tirzepatida, um pouco acima do 1% relatado nos grupos placebo, e foram geralmente de intensidade leve a moderada.^{4,13,14} Em um estudo de análise de imunogenicidade realizado por Mullin et al., que analisou sete estudos de fase 3 do SURPASS, a taxa foi um pouco maior (~3% a 4%), com maior incidência em pacientes com anticorpos positivos (4,1% vs. 3,0% em pacientes com anticorpos negativos), embora essa diferença não tenha sido clinicamente significativa e os dados sobre ADA emergentes durante o tratamento e hipersensibilidade permaneçam inconsistentes entre os estudos, sem que uma relação causal clara tenha sido estabelecida.²⁵ Além disso, os pacientes que desenvolveram ADA emergentes durante o tratamento não apresentaram hipersensibilidade grave ou RLI, embora dados abrangentes fossem escassos.^{25,29} É importante ressaltar que a hipersensibilidade é reconhecida como efeito de classe dos agonistas do receptor de GLP-1, e a vigilância é necessária.²¹ Os pacientes devem ser orientados sobre os sinais de reações sistêmicas, como angioedema ou anafilaxia, e instruídos a procurar atendimento médico urgente caso esses sintomas ocorram.²⁵

Reações alérgicas graves

Embora extremamente raras, reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia e sintomas cutâneos e sistêmicos semelhantes à doença do soro, foram associadas à tirzepatida. Essas reações requerem atenção médica imediata. A FDA emitiu alertas nas bulas do Mounjaro e do Zepbound, destacando esses riscos e aconselhando os pacientes a ficarem atentos a sintomas como edema facial, dificuldade para respirar ou erupção cutânea generalizada.^{22,27,30}

Os mecanismos exatos dos efeitos colaterais cutâneos induzidos pela tirzepatida não estão totalmente elucidados, mas existem várias hipóteses. Em primeiro lugar, a imunogenicidade do peptídeo sintético tirzepatida, uma vez que a tirzepatida pode ser reconhecida como estranha pelo sistema imunológico, desencadeando respostas imunes locais ou sistêmicas.²¹ A formação de ADA foi mais evidente em pacientes que desenvolveram hipersensibilidade e RLI, como descrito por Mullins et al.²⁵ Em segundo lugar, a própria injeção pode causar pequenos traumas teciduais, ativando reação inflamatória local e liberando mediadores e citocinas. Em terceiro lugar, pacientes com alergias ou sensibilidades preexistentes a análogos de GLP-1 ou à própria tirzepatida podem estar predispostos a reações cutâneas dependentes de IgE quando expostos novamente à tirzepatida em virtude das semelhanças estruturais, como forma

de reatividade cruzada.^{22,23} Por fim, os conservantes ou outros ingredientes não ativos podem estimular dermatite alérgica de contato ou reações irritativas. Entretanto, hipóteses mecanísticas como imunogenicidade, ADA ou respostas mediadas por células T permanecem especulativas. O desenvolvimento de anticorpos geralmente é não neutralizante e não apresenta efeito consistente na farmacocinética, eficácia ou segurança.²⁵ As diferenças relatadas de hipersensibilidade e RLI em pacientes com anticorpos positivos *versus* negativos são pequenas e precisam de mais correlações.

Clinicamente, para diferenciar, as RLI geralmente aparecem em poucas horas, são geralmente localizadas e restritas a áreas como abdome, coxa ou parte superior do braço, e são autolimitadas, resolvendo-se em um a três dias, enquanto as reações de hipersensibilidade induzidas por tirzepatida podem ocorrer dias ou semanas após o início da terapia e podem incluir prurido generalizado, erupção urticariforme ou angioedema. Casos graves podem envolver febre, mal-estar ou dificuldade respiratória. O diagnóstico é principalmente clínico e baseado no momento do início dos sintomas após o início do tratamento com o medicamento.^{20,23} Para reduzir o risco de efeitos colaterais cutâneos da tirzepatida, os pacientes devem estar cientes das reações cutâneas comuns. É recomendável orientar os pacientes a alternar os locais de injeção e a utilizar a técnica de injeção correta. Reações leves podem ser tratadas com compressas frias, anti-histamínicos ou corticosteroides tópicos. Reações graves podem exigir a suspensão do medicamento e o início do uso de corticosteroides. Os corticosteroides sistêmicos devem ser reservados para reações graves ou prolongadas selecionadas, enquanto a epinefrina intramuscular permanece o tratamento de emergência de primeira linha para anafilaxia. O monitoramento e a notificação regulares das reações cutâneas ajudam a melhorar a compreensão e a segurança do uso da tirzepatida.^{20,22,31}

Perfil de efeitos colaterais cutâneos: tirzepatida versus análogos de GLP-1

Em relação aos efeitos colaterais cutâneos da semaglutida, uma revisão recente analisou 22 estudos envolvendo 255 pacientes. Os eventos adversos dermatológicos comuns incluíram RLI (3,5%), que foram mais frequentes com placebo (6,7%), e taxas mais elevadas de alterações na sensibilidade da pele, como parestesia, disestesia e sensação de queimação, especialmente com altas doses de semaglutida oral (50 mg/semana). Alopecia foi relatada (até 6,9% em um estudo com semaglutida oral), em comparação com 0,3% no grupo placebo, embora a causalidade permaneça não comprovada, representando sinal emergente que requer mais estudos. Dois casos de carcinoma de queratinócitos, carcinoma espinocelular e carcinoma basocelular, foram relatados entre 258 pacientes de risco que receberam semaglutida, enquanto nenhum caso foi observado nos grupos placebo ou controle. Efeitos colaterais raros, porém graves, incluíram angioedema, penfigoide bolhoso, vasculite leucocitoclástica e fasciite eosinofílica, que levaram à descontinuação do medicamento. O estudo destaca a necessidade de conscientização sobre essas potenciais reações dermatológicas e exige mais pesquisas para compreender seus mecanismos e fatores de risco.³² Portanto, RLI semelhantes e de hipersensibilidade são observadas com

agonistas do receptor de GLP-1, como liraglutida, semaglutida e dulaglutida, e a tirzepatida não parece aumentar a incidência ou a gravidade dos efeitos colaterais cutâneos em comparação com esses agentes.^{4,31}

Nos estudos clínicos SURPASS-2 e SURPASS-3, foram observadas reações de hipersensibilidade e RLI com o tratamento com tirzepatida, com algumas diferenças em comparação com a semaglutida e a insulina degludeca. As RLI foram mais frequentes com a tirzepatida, particularmente no estudo SURPASS-2, no qual as taxas aumentaram com a dose (1,9% com 5 mg, 2,8% com 10 mg e 4,5% com 15 mg) em comparação com apenas 0,2% com a semaglutida.¹³ Em contraste, no estudo SURPASS-3, a incidência de RLI com a tirzepatida foi menor (< 1% a 2%) e comparável à da insulina degludeca (2%). Reações de hipersensibilidade com tirzepatida ocorreram em taxas de 1,7% a 2,8% no SURPASS-2, semelhantes às da semaglutida (2,3%), e consistentemente em 3% em todas as doses de tirzepatida no SURPASS-3, superiores às da insulina degludeca (1%).¹⁹ Esses achados sugerem que, embora a tirzepatida possa causar RLI locais com mais frequência do que a semaglutida, seu risco de hipersensibilidade parece leve e geralmente comparável a outras terapias injetáveis.²⁹

Além disso, uma análise transversal de eventos adversos dermatológicos relatados ao FDA após o uso de agonistas de GLP-1, incluindo semaglutida e tirzepatida, constatou que eventos adversos dermatológicos foram relatados em uma porcentagem de 6,08% (4.896) entre um total de 80.482 eventos adversos. A liraglutida foi responsável pela maior proporção desses eventos relacionados à pele (45,85%), seguida pela semaglutida (40,18%) e pela tirzepatida (14,22%). Notavelmente, houve aumento de 186% nos relatos dermatológicos de 2022 para 2023, em consonância com o uso comercial mais amplo desses medicamentos. As reações dermatológicas mais comuns foram erupção cutânea (21,79%), prurido (17,95%), alopecia (13,97%), urticária (11,09%) e hiperidrose (10,76%). Embora os três agonistas do receptor de GLP-1 compartilhassem essas cinco principais reações, sua frequência variou. A tirzepatida está associada a menor frequência de erupção cutânea, prurido e hiperidrose, mas a maior frequência de alopecia e urticária em comparação com a liraglutida e a semaglutida. Relatos de lipodistrofia e lipatrofia foram raros, com apenas cinco casos combinados.²¹ Esses achados destacam considerações únicas de segurança dermatológica para a tirzepatida, que podem ser relevantes ao aconselhar pacientes sobre opções de tratamento. Deve-se notar que os dados do Sistema de Notificação de Eventos Adversos da FDA (FAERS, FDA *Adverse Event Reporting System*) estão sujeitos a viés de notificação e não podem estabelecer incidência ou causalidade.

Em sua análise abrangente em pacientes tratados com tirzepatida em sete estudos de fase 3, os achados de Mullins et al. revelaram que 51,1% dos pacientes desenvolveram ADA durante o período de tratamento. Notavelmente, reações de hipersensibilidade ocorreram em 4,1% dos pacientes ADA+, em comparação com 3,0% nos pacientes ADA-. Da mesma maneira, RLI foram relatadas em 4,6% dos pacientes ADA+, versus 0,7% naqueles sem ADA, sugerindo que a imunogenicidade pode contribuir para esses eventos adversos. Essas reações foram predominantemente de intensidade leve a moderada e se resolveram independentemente do status ou dos níveis de título de ADA. É importante ressaltar que o

desenvolvimento de ADA não afetou a farmacocinética ou a eficácia da tirzepatida, indicando que a imunogenicidade não prejudicou o desempenho do medicamento.²⁵

Nesse mesmo contexto, uma revisão retrospectiva de eventos adversos cutâneos associados à semaglutida, dulaglutida, tirzepatida, lisenatida, liraglutida e exenatida revelou que as cinco reações cutâneas mais comuns associadas aos agonistas do GLP-1 foram reações eczematosas, prurido, erupções medicamentosas, hiperidrose e alopecia. Eventos adversos cutâneos potencialmente fatais representaram 2,17% de todas as reações cutâneas, sem diferenças estatisticamente significantes observadas entre os tipos de medicamentos. A tirzepatida está associada a taxa geral menor de relatos de reações adversas cutâneas em comparação com outros agonistas do GLP-1, particularmente exenatida, dulaglutida e liraglutida. A tirzepatida foi responsável por 690 reações, o que corresponde a 5,96% do total de eventos adversos cutâneos relatados, porcentagem muito menor do que a observada para exenatida (42,4%), dulaglutida (20,1%) e liraglutida (16,9%). Em relação aos efeitos cutâneos específicos da tirzepatida, a reação adversa mais relatada foi reação eczematosa (183 casos), seguida por alopecia (155 casos), erupção medicamentosa (151 casos), prurido (130 casos), hiperidrose (39 casos), descoloração da pele (oito casos) e reações potencialmente fatais (sete casos). Comparada a outros agentes, a tirzepatida apresentou significativamente menos relatos de prurido, hiperidrose e erupções medicamentosas. Relatos de eventos cutâneos raros, como psoríase, acne, alterações nas unhas e fotossensibilidade, foram anedóticos e extremamente infrequentes. Esses achados retrospectivos sugerem perfil de segurança cutânea relativamente favorável para a tirzepatida, embora não sejam definitivos.³³

Alterações estéticas associadas ao uso de tirzepatida

A perda ponderal rápida ou maciça, induzida por agentes como a semaglutida e a tirzepatida, ou após cirurgia bariátrica, está associada a redução significativa no volume do tecido adiposo subcutâneo, predispondo à flacidez tecidual. Isso ocorre em virtude da perda do suporte mecânico fornecido pela gordura, o que pode levar a alterações significantes na estrutura da pele, incluindo a diminuição da síntese de colágeno e a alteração da composição das fibras de colágeno, contribuindo para a redução da firmeza da pele e o aumento da flacidez. Estudos mostram diminuição nas fibras de colágeno espessas e aumento nas fibras de colágeno finas, com aumento na densidade das fibras elásticas para manter a elasticidade da pele. A perda da gordura subjacente e a ligação cruzada prejudicada do colágeno enfraquecem a matriz extracelular, reduzindo a estabilidade mecânica da pele e causando flacidez e dobras cutâneas. Além disso, a pele é diretamente afetada pela diminuição da absorção de vários nutrientes e vitaminas, como as vitaminas A e D, que são cruciais para a síntese de colágeno, e a redução de enzimas-chave envolvidas na produção de colágeno e a inflamação persistente após a perda ponderal degradam ainda mais a integridade e a elasticidade da pele, especialmente em áreas como abdome, braços e coxas.³⁴⁻³⁶

A lipatrofia facial associada à perda ponderal induzida por GLP-1 (popularmente chamada de "rosto de Ozem-

pic'') é descrita como as alterações faciais características observadas em alguns indivíduos que usam Ozempic (semaglutida). Essas alterações normalmente incluem perda de volume e gordura facial, flacidez da pele, afundamento da região bucinadora e têmperas, sulcos nasolabiais e linha da mandíbula mais proeminentes e aparência envelhecida acelerada. Essas alterações estéticas são secundárias à rápida perda ponderal e não à toxicidade farmacológica direta do medicamento, visto que pacientes em uso de semaglutida podem perder cerca de 10,9% do peso corporal em seis meses.³⁷⁻³⁹ Não se trata de efeito colateral farmacológico direto da semaglutida, mas sim de comprometimento estético dermatológico bastante incômodo.³⁹ A perda de gordura induzida pela semaglutida pode afetar significativamente a síntese de colágeno, a elasticidade da pele, alterar a estrutura dérmica e induzir mudanças na saúde dérmica geral e na aparência da pele. A perda de gordura também altera os níveis de adipocinas e as respostas inflamatórias, impactando ainda mais a elasticidade da pele. No entanto, explicações dos mecanismos envolvidos, como adipocinas alteradas, respostas inflamatórias e metabolismo de colágeno prejudicado, permanecem especulativas. Alguns estudos observaram perda de gordura regional em áreas faciais, resultando em mudanças estéticas perceptíveis; no entanto, mais estudos são necessários para entender completamente os efeitos diretos da semaglutida na pele.^{40,41}

Embora os tratamentos farmacológicos da obesidade ofereçam alternativa equilibrada à cirurgia e promovam perda gradual de gordura que ajuda a manter a integridade da pele, a redução da ingestão de alimentos decorrente do uso de medicamentos como a tirzepatida e a semaglutida ainda pode levar a deficiências nutricionais, como vitamina D, B₁₂ e proteína, afetando a saúde da pele, tornando o suporte dietético essencial durante o tratamento. A tirzepatida demonstrou produzir maior perda ponderal em comparação com a semaglutida. Em ensaios clínicos, os pacientes tratados com tirzepatida têm maior probabilidade de atingir perda ponderal de 10% ou mais, e de 15% ou mais, e apresentaram maiores reduções no peso corporal aos três, seis e 12 meses.^{4,42} Portanto, suspeita-se também que a tirzepatida cause perda de gordura facial e alterações na elasticidade da pele e na síntese de colágeno decorrentes da rápida perda ponderal. Os pacientes devem ser informados sobre esses potenciais efeitos colaterais para melhor gerenciar as expectativas e buscar atendimento adequado, se necessário.

Essas alterações estéticas não afetam apenas a aparência física, mas também têm profundo impacto psicossocial, incluindo redução da autoestima, insatisfação com a imagem corporal e sofrimento emocional. Apesar do foco nos resultados metabólicos e relacionados ao peso, a flacidez da pele continua sendo consequência pouco reconhecida que pode prejudicar a satisfação com o tratamento e a adesão em longo prazo. Para abordar essa questão, a abordagem terapêutica integrada é essencial, incluindo o uso de bioestimuladores de colágeno, como o ácido poli-L-láctico (PLLA) e a hidroxiapatita de cálcio (CaHA), para restaurar a firmeza da pele estimulando a produção de colágeno, complementada por dispositivos baseados em energia, como ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU), radiofrequência fracionada e *laser* de CO₂. Embora ainda não existam estudos em larga escala que combinem a terapia com tirzepatida

com tratamentos anti-flacidez, evidências clínicas apoiam seu uso sinérgico em pacientes submetidos à perda ponderal significativa. Essa estratégia multidisciplinar garante não apenas a melhora metabólica, mas também a preservação do bem-estar estético e psicológico do paciente.^{41,43} Essas estratégias de manejo são extrapoladas da literatura sobre cirurgia bariátrica e representam a opinião de especialistas, visto que nenhum estudo controlado as avaliou em pacientes tratados com tirzepatida.

Benefícios terapêuticos dermatológicos da tirzepatida

A tirzepatida, ao melhorar significativamente o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2, pode levar à redução em diversas manifestações cutâneas relacionadas ao diabetes. Sabe-se que a hiperglicemia crônica contribui para uma variedade de doenças de pele, como dermatopatia diabética, necrobiose lipóidica, acantose *nigricans* e maior suscetibilidade a infecções em virtude da resposta imune comprometida e da má circulação. Com o duplo agonismo dos receptores GIP e GLP-1 da tirzepatida, os pacientes podem alcançar melhoras substanciais na HbA1c e na sensibilidade à insulina, o que pode fortalecer a função de barreira da pele, promover a cicatrização de feridas e reduzir a ocorrência de infecções cutâneas. Observações clínicas têm demonstrado melhoras em condições como candidíase e foliculite bacteriana com melhor controle glicêmico. Além disso, perfis metabólicos melhorados também podem aliviar o prurido e reduzir o ressecamento da pele, ambos comumente relatados em pacientes diabéticos. Sugere-se que os agonistas de GLP-1 exerçam potenciais efeitos imunomoduladores, como a redução de citocinas pró-inflamatórias e a alteração das populações de células imunes; no entanto, estes permanecem especulativos em vez de estabelecidos. Portanto, os benefícios metabólicos da tirzepatida podem ir além da regulação da glicose e podem impactar positivamente a saúde da pele em indivíduos com diabetes.^{7,44}

Evidências anedóticas de relatos de casos sugeriram possíveis benefícios dermatológicos. Um relato de caso recente descreveu crescimento capilar significativo com melhora na densidade capilar em seis meses de tratamento com tirzepatida, na dose de 2,5 mg semanais durante os primeiros três meses, seguida por um aumento para 5 mg semanais, além de melhora na resistência à insulina e perda ponderal em um paciente do sexo masculino com alopecia androgenética. Isso sugere que a melhora na sensibilidade à insulina proporcionada pela tirzepatida pode promover o crescimento capilar, melhorar os níveis de di-hidrotestosterona e induzir a miniaturização da papila dérmica dos folículos pilosos.⁴⁵ De modo semelhante, a tirzepatida induziu melhora notável em um paciente do sexo masculino com histórico de 30 anos de foliculite decalvante (FD) refratária, com alívio dos sintomas e crescimento capilar, após o início do tratamento com tirzepatida para controle de peso. O caso destacou que a tirzepatida pode ajudar a restaurar a tolerância imunológica à microbiota folicular e também apontou para as potenciais propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras da tirzepatida no tratamento da FD, doença dermatológica crônica e refratária. Esse caso isolado destaca potencial efeito anti-inflamatório e imunomodulador, embora a causalidade permaneça não comprovada e sejam necessários

Tabela 2 Benefícios terapêuticos dermatológicos da tirzepatida

Condição dermatológica	Mecanismo proposto	Evidências clínicas	Observações
Manifestações cutâneas relacionadas ao diabetes (dermopatia, necrobiose lipóidica, acantose <i>nigricans</i> , infecções, prurido, xerose)	Melhor controle glicêmico, aumento da sensibilidade à insulina, melhor circulação sanguínea, redução de citocinas pró-inflamatórias, possível modulação imunológica	Dados observacionais e evidências indiretas de melhora nos níveis de HbA1c, triglicerídeos e peso[7,44]	Melhora provavelmente secundária a efeitos metabólicos; a imunomodulação ainda é especulativa
Distúrbios capilares (alopecia androgenética)	Melhora da sensibilidade à insulina, redução de peso, impacto potencial na di-hidrotestosterona e liberação da miniaturização da papila dérmica	Relato do caso: crescimento capilar significativo com melhora na densidade dos fios em seis meses de tratamento com tirzepatida, na dose de 2,5 mg semanais durante os primeiros três meses, seguida de um aumento para 5 mg semanais, além de melhora na resistência à insulina e perda ponderal em paciente do sexo masculino com alopecia androgenética[45]	Anedótico; causalidade não comprovada
Foliculite decalvante	Possível restauração da tolerância imunológica à microbiota folicular, propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras	Relato do caso: melhora significativa e crescimento capilar após o início do tratamento com tirzepatida, com alívio dos sintomas[46]	Caso isolado; faltam estudos controlados
Hidradenite supurativa	Redução de peso, diminuição da inflamação sistêmica, melhora do perfil metabólico; potencial sinergia com agentes biológicos (p. ex., infliximabe)	Relato do caso: melhoras significantes na gravidade da hidradenite supurativa e nos escores de qualidade de vida dermatológica após tratamento combinado com tirzepatida, iniciada com 2,5 mg/0,5 mL semanalmente e aumentada para 7,5 mg/0,5 mL semanalmente, e infliximabe[47]	Promissor, mas baseado em dados anedóticos
Psoríase	Regulação negativa do TNF- α , modulação das vias imunológicas, aumento da atividade das células Treg	Evidências com agonistas de GLP-1; relevância limitada, mas sugestiva, para a tirzepatida[50]	Preliminar; estudos adicionais são necessários
Síndromes de lipodistrofia (com estigmas cutâneos: acantose <i>nigricans</i> , xantomas eruptivos, cicatrização de feridas prejudicada, formas associadas à dermatomiosite)	O agonismo duplo de GIP/GLP-1 melhora a sensibilidade à insulina, reduz o acúmulo ectópico de lipídios, diminui os triglicerídeos e suprime o glucagon	Coorte observacional (n = 17): $\downarrow$ IMC ($-1,7 \text{ kg/m}^2$), $\downarrow$ HbA1c ($-1,1\%$), $\downarrow$ TG (-65 mg/dL), $\downarrow$ uso de insulina (-109 U/dia); apenas efeitos gastrointestinais leves[53]	Particularmente relevante quando a eficácia da metreleptina é limitada; a tirzepatida pode aliviar sequelas cutâneas secundárias

estudos controlados.⁴⁶ Além disso, um relato de caso recente documentou melhoras significantes na gravidade da hidradenite supurativa (HS) e nos escores de qualidade de vida em dermatologia após tratamento combinado com tirzepatida, iniciada com 2,5 mg/0,5 mL semanalmente e aumentada para 7,5 mg/0,5 mL semanalmente, e infliximabe.⁴⁷ Dada a natureza anedótica desses relatos, seus achados devem ser

interpretados com cautela. A HS é doença crônica da pele em que a obesidade é prevalente em até 75% dos pacientes, contribuindo para o estado inflamatório sistêmico, e o índice de massa corporal mais elevado está positivamente correlacionado com a gravidade da doença.⁴⁸

Suspeita-se que os agonistas do receptor de GLP-1 tenham potencial papel terapêutico em doenças inflama-

tórias da pele, como psoríase e HS. Na psoríase, esses agentes foram associados a reduções significantes nos escores do *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), provavelmente por meio da regulação negativa de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α e da modulação de vias imunológicas, incluindo o aumento da função das células T reguladoras periféricas. Na HS, os agonistas do GLP-1 foram associados à diminuição da inflamação sistêmica e à melhora da qualidade de vida do paciente. Esses achados apoiam investigação mais aprofundada dos agonistas do GLP-1, incluindo a tirzepatida, como tratamentos adjuvantes em condições dermatológicas caracterizadas por inflamação crônica.^{32,49,50} Entretanto, essas observações permanecem preliminares e estudos controlados são essenciais antes que conclusões definitivas possam ser tiradas.

As síndromes de lipodistrofia são caracterizadas por lipodistrofia visível e redistribuição anormal de gordura, que se manifestam dermatologicamente como acantose *nigricans*, xantomias eruptivas ou cicatrização de feridas prejudicada. Essas manifestações dermatológicas frequentemente precedem ou acompanham complicações metabólicas profundas, como resistência insulínica grave, hipertrigliceridemia e esteatose hepática.⁵¹ É importante ressaltar que, embora a metreleptina continue sendo a base para as formas generalizadas, sua eficácia na lipodistrofia parcial é limitada, o que destaca a relevância de terapias alternativas. Dermatologistas frequentemente encontram lipodistrofia no contexto de formas associadas a doenças do tecido conjuntivo (p. ex., lipodistrofia generalizada adquirida relacionada à dermatomiosite juvenil) e síndromes hereditárias com estigmas cutâneos.⁵² A tirzepatida melhora o controle metabólico aumentando a sensibilidade à insulina, estimulando a secreção de insulina dependente de glicose, suprimindo o glucagon, retardando o esvaziamento gástrico e reduzindo o acúmulo ectópico de lipídios. Recentemente, em uma coorte observacional de 17 pacientes com lipodistrofia parcial e generalizada, o tratamento com tirzepatida por uma mediana de 8,7 meses levou a reduções significantes no IMC ($-1,7 \text{ kg/m}^2$), HbA1c ($-1,1\%$), triglicérides (-65 mg/dL) e necessidades de insulina (-109 unidades/dia), com apenas efeitos colaterais gastrointestinais leves. Essas melhoras metabólicas são diretamente relevantes para a dermatologia, uma vez que melhor regulação glicêmica e lipídica pode aliviar as sequelas cutâneas secundárias da lipodistrofia, ressaltando a promessa da tirzepatida como terapia adjuvante no manejo interdisciplinar da lipodistrofia.⁵³

No geral, os benefícios dermatológicos da tirzepatida, que estão resumidos na tabela 2,^{7,44-47,50,53} continuam sendo área emergente de investigação. A colaboração interdisciplinar entre dermatologia e endocrinologia é incentivada para melhor definir seu papel potencial no manejo de doenças de pele.

Conclusão e perspectivas futuras

A tirzepatida é opção terapêutica eficaz para diabetes *mellitus* tipo 2 e obesidade, usada como agente de primeira linha ou adjuvante, dependendo das características do paciente, em consonância com as diretrizes da ADA e da SBD. Os efeitos colaterais cutâneos, principalmente reações no local da injeção, são comuns, mas geralmente leves e controláveis, enquanto a hipersensibilidade e as reações alérgicas gra-

ves são raras, mas exigem reconhecimento e intervenção imediatos. A educação adequada do paciente, a técnica de injeção e o monitoramento clínico são essenciais para mitigar os riscos e otimizar os resultados terapêuticos. Além dos seus efeitos adversos, a tirzepatida também pode oferecer benefícios dermatológicos preliminares, incluindo potenciais melhoras em doenças inflamatórias da pele, como psoríase, hidradenite supurativa, bem como alopecia androgenética. Essas observações permanecem anedóticas, e estudos clínicos controlados com foco em dermatologia e registros são necessários para estabelecer a eficácia.

À medida que o uso da tirzepatida se expanda, os dados do mundo real definirão melhor seu perfil de segurança, incluindo os efeitos cutâneos. As pesquisas futuras devem se concentrar em estudos para entender as reações imunológicas em níveis moleculares, identificar os fatores de risco do paciente para hipersensibilidade, desenvolver formulações com imunogenicidade reduzida e explorar protocolos de dessensibilização para pacientes que se beneficiam metabolicamente, mas apresentam hipersensibilidade leve.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Heba Saed El-Amawy: Concepção e planejamento do estudo, pesquisa bibliográfica, análise dos dados, elaboração e redação do manuscrito, revisão e edição do manuscrito e aprovação da versão final do manuscrito.

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.

Editor

Hiram Larangeira de Almeida Jr.

Referências

1. Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, Aronne LJ, Halpern B, Wharton S, et al. SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention. *N Engl J Med*. 2025;392:958–71.
2. Chavda VP, Ajabiya J, Teli D, Bojarska J, Apostolopoulos VJM. Tirzepatide, a new era of dual-targeted treatment for diabetes and obesity: a mini-review. *Molecules*. 2022;27:4315. Erratum in: *Molecules*. 2025;30:1190.
3. Min T, Bain SCJDT. The role of tirzepatide, dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in the management of type 2 diabetes: the SURPASS clinical trials. *Diabetes Ther*. 2021;12:143–57.
4. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Landó LF, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398:143–55. Erratum in: *Lancet*. 2021;398:212.

5. Willard FS, Douros JD, Gabe MB, Showalter AD, Wainscott DB, Suter TM, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight*. 2020;5:e140532.
6. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med*. 2023;29:2909–18. Erratum in: *Nat Med*. 2024;30:1784.
7. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387:205–16.
8. Heise T, DeVries JH, Urva S, Li J, Pratt EJ, Thomas MK, et al. Tirzepatide reduces appetite, energy intake, and fat mass in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2023;46:998–1004.
9. Min JS, Jo SJ, Lee S, Kim DY, Kim DH, Lee CB, et al. A Comprehensive Review on the Pharmacokinetics and Drug–Drug Interactions of Approved GLP-1 Receptor Agonists and a Dual GLP-1/GIP Receptor Agonist. *Drug Des Devel Ther*. 2025:3509–37.
10. Doryń A, Woźniak K, Jung M, Jung M, Hedesz P, Warzycka K, et al. Will tirzepatide become a game-changer in the pharmacological treatment of obesity?– Literature review. *J Educ Health Sport*. 2024;71:49544.
11. de Mendonça MJM, Ribeiro MM, de Sousa Santos PM, Azevedo TS, de Figueiredo Oliveira HR, Neto HdSL, et al. Tirzepatide vs. semaglutide in type 2 diabetes and obesity: a systematic review and meta-analysis of metabolic efficacy, weight loss, and cardiovascular safety. *Braz J Implantol Health Sci*. 2025;7:388–415.
12. Committee, ADAP.P, 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47:S158–78. Erratum in: *Diabetes Care*. 2024;47:1238.
13. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385:503–15.
14. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, et al. Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the SURPASS-5 randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327:534–45.
15. Valenzuela-Vallejo L, Guatibonza-García V, Mantzoros CSJM. Recent guidelines for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/fatty liver disease (FLD): are they already outdated and in need of supplementation? *Metabolism*. 2022;136:155248.
16. Forzano I, Varzideh F, Avisato R, Jankauskas SS, Mone P, Santulli G. Tirzepatide: a systematic update. *Int J Mol Sci*. 2022;23:14631.
17. Meng Z, Yang M, Wen H, Zhou S, Xiong C, Wang Y. A systematic review of the safety of tirzepatide—a new dual GLP1 and GIP agonist—is its safety profile acceptable? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1121387.
18. Gallwitz B. Clinical perspectives on the use of the GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide for the treatment of type-2 diabetes and obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1004044.
19. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frias JP, Landó LF, Brown K, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398:583–98.
20. Mizumoto J. Tirzepatide-induced injection site reaction. *Cureus*. 2023;15:e45181.
21. Ituarte BE, Taylor MA, Thomas SI, Sharma D, High R, Wysong A, et al. Cross-sectional analysis of adverse dermatologic events reported to the FDA after use of GLP-1 agonists. *J Drugs Dermatol*. 2024;23:e181–2.
22. He Z, Tabe AN, Rana S, King K. Tirzepatide-induced biphasic anaphylactic reaction: a case report. *Cureus*. 2023;15:e50112.
23. Le TTB, Minh LHN, Devi P, Islam N, Sachmechi I. A case report of systemic allergic reaction to the dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide. *Cureus*. 2024;16:e51460.
24. Daniel S, Waggett S, Lyles E, Sagut P, Zadeh PS, Marcelletti A, et al. A retrospective comparative analysis of cutaneous adverse reactions in GLP-1 agonist therapies. *J Drugs Dermatol*. 2025;24:413–5.
25. Mullins GR, Hodsdon ME, Li YG, Anglin G, Urva S, Schneck K, et al. Tirzepatide immunogenicity on pharmacokinetics, efficacy, and safety: analysis of data from phase 3 studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109:361–9.
26. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398:1811–24.
27. Administration FDA. Mounjaro (tirzepatide) prescribing information [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2022 [acesso em 29 jan. 2025]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215255s000lbl.pdf>.
28. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402:613–26.
29. Baker DE, Walley K, Levien TL. Tirzepatide. *Hosp Pharm*. 2023;58:227–43.
30. Eli Lilly, Company. Mounjaro (tirzepatide) prescribing information [Internet]. Indianapolis (IN): Eli Lilly and Company. 2022 [acesso em 29 jan. 2025]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215255s000lbl.pdf>.
31. Mishra R, Raj R, Elshimy G, Zapata I, Kannan L, Majety P, et al. Adverse events related to tirzepatide. *J Endocr Soc*. 2023;7:bvad016.
32. Tran MM, Mirza FN, Lee AC, Goldbach HS, Libby TJ, Wisco OJ. Dermatologic findings associated with semaglutide use: a scoping review. *J Am Acad Dermatol*. 2024;91:166–8.
33. Daniel S, Waggett S, Lyles E, Sagut P, Zadeh PS, Marcelletti A, et al. A retrospective comparative analysis of cutaneous adverse reactions in GLP-1 agonist therapies. *J Drugs Dermatol*. 2025;24:413–5.
34. Rocha RI, Junior WC, Modolin ML, Takahashi GG, Caldini ET, Gemperli R. Skin changes due to massive weight loss: histological changes and the causes of the limited results of contouring surgeries. *Obes Surg*. 2021;31:1505–13.
35. Liu Y, Aron-Wisnewsky J, Marcelin G, Genser L, Le Naour G, Torcivia A, et al. Accumulation and changes in composition of collagens in subcutaneous adipose tissue after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:293–304.
36. Gallo JRB, Maschio-Signorini LB, Cabral CR, de Campos Zuccari DA, Nogueira ML, Bozola AR, et al. Skin protein profile after major weight loss and its role in body contouring surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019;7:e2339.
37. Anyiam O, Phillips B, Quinn K, Wilkinson D, Smith K, Atherton P, et al. Metabolic effects of very-low calorie diet, semaglutide, or combination of the two, in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Clin Nutr*. 2024;43:1907–13.
38. Ghush W, De la Rosa A, Sacoto D, Cifuentes L, Campos A, Feris F, et al. Weight loss outcomes associated with semaglutide treatment for patients with overweight or obesity. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2231982-e.
39. Haykal D, Hersant B, Cartier H, Meningaud J. The role of GLP-1 agonists in esthetic medicine: exploring the impact of semaglutide on body contouring and skin health. *J Cosmet Dermatol*. 2025;24:e16716.

40. Jafar AB, Jacob J, Kao WK, Ho T. Soft tissue facial changes following massive weight loss secondary to medical and surgical bariatric interventions: a systematic review. *Aesthet Surg J Open Forum*. 2024;6:ojae069.
41. Sataray-Rodriguez A, Pham D, Severini C, Oladinni D, Hunter C, Marsh S, et al. Investigating the impact of GLP-1 receptor agonist-induced fat loss on collagen synthesis and skin elasticity. *J Biomed Sci Eng*. 2025;18:45–59.
42. Rodriguez PJ, Cartwright BMG, Gratzl S, Brar R, Baker C, Gluckman TJ, et al. Semaglutide vs tirzepatide for weight loss in adults with overweight or obesity. *JAMA Intern Med*. 2024;184:1056–64.
43. Gomes JM, Ferreira ACM, de Paula Barbosa AJO. Injectable pharmacotherapies for obesity: mechanisms, efficacy, and aesthetic implications. *Obesities*. 2025;5:22.
44. Mendes AL, Miot HA, Haddad VJunior. Diabetes mellitus and the skin. *An Bras Dermatol*. 2017;92:8–20.
45. Gordon ER, Musleh S, Bordone LA. Treatment of insulin resistance with tirzepatide leading to improvement of hair loss. *JAAD Case Rep*. 2024;50:123–5.
46. Morrisette K, Hansen S, Pavlis M, Murray JC, Murray JJC. Improvement of recalcitrant folliculitis decalvans with tirzepatide: a case report. *Cureus*. 2024;16:e76267.
47. Chan LJ, Kaur M, Kaffenberger BH. A case of recalcitrant hidradenitis suppurativa concomitantly treated with tirzepatide. *JAAD Case Rep*. 2024;52:101–2.
48. Sivanand A, Gulliver WP, Josan CK, Alhusayen R, Fleming PJ. surgery. Weight loss and dietary interventions for hidradenitis suppurativa: a systematic review. *J Cutan Med Surg*. 2020;24:64–72.
49. Mehdi SF, Pusapati S, Anwar MS, Lohana D, Kumar P, Nandula SA, et al. Glucagon-like peptide-1: a multi-faceted anti-inflammatory agent. *Front Immunol*. 2023;14:1148209.
50. Al-Badri MR, Azar STJTAiE, Metabolism. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with psoriasis. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2014;5:34–8.
51. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:4500–11.
52. Zelissen P, Stenlof K, Lean M, Fogteloo J, Keulen E, Wilding J, et al. Effect of three treatment schedules of recombinant methionyl human leptin on body weight in obese adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7:755–61.
53. Meral R, Celik Guler M, Kaba D, Prativadi J, Frontera ED, Foss-Freitas MC, et al. Metabolic improvements with tirzepatide in lipodystrophy: a novel option? *Diabetes Care*. 2025;48:756–62.



REVISÃO

Atualização sobre novos tratamentos para acne: revisão narrativa com foco na modulação do microbioma e abordagens não farmacológicas^{☆,☆☆}

Valentina Burckhardt-Bravo ^{a,*}, Rodrigo Funes-Ferrada ^a e Fernando Valenzuela ^{a,b}

^a Departamento de Dermatologia, Faculty of Medicine, Universidad de Los Andes, Santiago, Las Condes, Chile

^b Departamento de Dermatologia, Faculty of Medicine, Universidad de Chile, Santiago, Independencia, Chile

Recebido em 17 de março de 2025; aceito em 6 de outubro de 2025

PALAVRAS-CHAVE

Acne vulgar;
Fotoquimioterapia;
Microbioma da pele;
Terapêutica

Resumo A acne vulgar é condição inflamatória crônica com patogênese multifatorial. Apesar da disponibilidade de inúmeras opções de tratamento, ainda existe a necessidade de terapias seguras, bem toleradas e que preservem o microbioma. Esta revisão narrativa explora os avanços recentes em tratamentos não farmacológicos para acne, com foco em diversas estratégias de modulação do microbioma, destacando as modalidades terapêuticas emergentes e seu potencial impacto na prática clínica. Os principais achados de estudos recentes são resumidos, fornecendo perspectivas para pesquisas futuras e aplicações práticas em Dermatologia.

© 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 acne vulgar é condição inflamatória crônica da pele com patogênese multifatorial, envolvendo queratinização

anormal, superprodução de sebo, inflamação da unidade pilosebácea, colonização microbiana por *Cutibacterium acnes* e influências dietéticas.^{1,2} Embora existam inúmeros tratamentos eficazes disponíveis atualmente, como retinoides, antibióticos e agentes hormonais, eles são frequentemente limitados por efeitos adversos, resistência antimicrobiana e ruptura do microbioma da pele. Essas limitações intensificaram a busca por terapias alternativas que possam restaurar o equilíbrio microbiano, modular as interações hospedeiro-microbiota e aumentar a segurança e a tolerabilidade.³

O microbioma cutâneo desempenha papel fundamental na manutenção da integridade da barreira cutânea e na regulação das respostas imunes locais. Sua desregulação pode exacerbar a inflamação, prejudicar a tolerância imunológica e promover o crescimento excessivo de

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501249>

☆ Como citar este artigo: Burckhardt-Bravo V, Funes-Ferrada R, Valenzuela F. Update on novel acne treatments: a narrative review focused on microbiome modulation and non-pharmacological approaches. An Bras Dermatol. 2026;101:501249.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidad de Los Andes, Santiago, Las Condes, Chile.

* Autor para correspondência.

E-mail: vburckhardt@gmail.com (V. Burckhardt-Bravo).

microrganismos patogênicos, mecanismos que estão cada vez mais associados à acne persistente ou resistente ao tratamento.⁴

Consequentemente, as abordagens direcionadas ao microbioma surgiram como campo promissor e inovador no tratamento da acne. Os avanços na compreensão do papel do microbioma na imunidade e inflamação cutâneas abriram novas vias para o desenvolvimento de terapias mais seguras e personalizadas que abordam a disbiose, preservando a diversidade microbiana.⁵

Esta revisão narrativa fornece visão geral das estratégias não farmacológicas emergentes, incluindo probióticos tópicos, pós-bióticos, produtos bioterapêuticos vivos, fitocomplexos biotecnológicos, bacteriófagos, vacinas, intervenções no eixo intestino-pele e modalidades baseadas em energia, como a terapia fotodinâmica. Essas estratégias visam alcançar eficácia clínica, preservando ou restaurando o equilíbrio do microbioma, representando mudança de paradigma no tratamento contemporâneo da acne vulgar.

Métodos

Foi realizada revisão abrangente da literatura para identificar estudos recentes sobre tratamentos não farmacológicos para acne, com foco em estratégias de modulação do microbioma. A revisão incluiu artigos publicados entre 2022 e 2024, excluindo aqueles focados exclusivamente em tratamentos de cicatrizes, e considerando estudos que abordam todos os graus de gravidade da acne vulgar inflamatória. A estratégia de busca priorizou ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados (ECRs), metanálises e revisões sistemáticas. Para garantir a relevância, foram aplicados filtros para incluir apenas estudos publicados entre 2022 e 2024. As buscas foram realizadas em 29 de dezembro de 2024, em diversas bases de dados, incluindo PubMed, Google Scholar, MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) e ClinicalTrials.gov. Além disso, a técnica de bola de neve foi utilizada para identificar estudos relevantes citados na literatura revisada. Esta revisão baseia-se exclusivamente em pesquisas previamente publicadas e exclui quaisquer estudos originais conduzidos pelos autores. A tabela 1 resume os principais estudos incluídos nesta revisão narrativa⁶⁻²⁸.

Patogênese da acne vulgar

A acne vulgar é condição inflamatória crônica da pele que afeta as unidades pilossebáceas, impulsionada por múltiplos fatores, como hiperseborreia, hiperqueratinização folicular, inflamação imunomediada localizada e disbiose do microbioma cutâneo, particularmente envolvendo *Cutibacterium acnes*.⁴ O papel crítico da disbiose do microbioma cutâneo no início e na progressão da acne remodelou as estratégias terapêuticas. À medida que nossa compreensão da interação entre o microbioma cutâneo e a imunidade do hospedeiro se aprofunda, o foco está mudando dos tratamentos antibióticos tradicionais para terapias inovadoras direcionadas ao microbioma.²⁹

Microbioma cutâneo e desenvolvimento da acne

O microbioma cutâneo é ecossistema dinâmico de microrganismos, incluindo bactérias, vírus, fungos e seu ambiente circundante, que desempenha papel essencial na manutenção da saúde da pele.²⁹ Entre esses microrganismos, *C. acnes*, bactéria anaeróbica Gram-positiva, predomina em áreas ricas em glândulas sebáceas.³⁰ Tipicamente um organismo comensal, *C. acnes* contribui para a homeostase da pele, reduzindo o pH por meio da liberação de ácidos graxos livres e inibindo o crescimento de patógenos como *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* spp.³¹ No entanto, em condições de disbiose, *C. acnes* pode assumir papel patogênico, promovendo a inflamação da pele por meio da hidrólise do sebo mediada por lipase e da liberação de ácidos graxos livres.⁴

O filotipo IA1 de *C. acnes* foi identificado como particularmente virulento em virtude de sua capacidade de formar biofilmes e ativar vias inflamatórias por meio de respostas imunes mediadas por Th17, incluindo a interleucina-17 (IL-17), citocina chave na patogênese da acne.^{30,32} Além disso, *Staphylococcus* spp. tem surgido como importante contribuinte para a patogênese da acne, atuando como patobionte ou modulador da doença.³³ A disbiose é ainda mais exacerbada pelo aumento da seborreia, perpetuando um ciclo de inflamação crônica e desregulação imunológica.³

Impacto dos tratamentos convencionais para acne no microbioma

Os tratamentos convencionais para acne, como retinoides tópicos, peróxido de benzoíla e antibióticos orais, têm *C. acnes* como alvo principal e modulam suas vias inflamatórias associadas. Entretanto, essas abordagens frequentemente perturbam o microbioma da pele, levando a desequilíbrios microbianos que favorecem patógenos oportunistas e comprometem a homeostase cutânea.^{34,35} O uso excessivo de antibióticos tem sido associado a efeitos adversos, como o desenvolvimento de resistência e maior disrupção microbiana.³⁴ Esse crescente reconhecimento mudou as estratégias de tratamento, passando da mera erradicação de *C. acnes* para a restauração do equilíbrio e da diversidade do microbioma, destacando a necessidade de alternativas terapêuticas inovadoras.^{4,30} Consequentemente, as terapias focadas no microbioma, resumidas na figura 1, surgiram como estratégias promissoras. Essas abordagens visam tratar a disbiose e modular o microbioma da pele sem as consequências negativas frequentemente associadas aos tratamentos tradicionais.³⁶ Elas enfatizam a restauração do equilíbrio microbiano e a redução da inflamação, representando mudança significativa em direção ao tratamento sustentável e direcionado da acne.

Abordagens não farmacológicas direcionadas ao microbioma no tratamento da acne

Probióticos tópicos

Probióticos e pós-bióticos tópicos surgiram como alternativas promissoras aos antibióticos, modulando a microbiota da pele.⁴ Até o momento, apenas um ensaio duplo-cego contro-

Tabela 1 Visão geral comparativa dos principais estudos incluídos nesta revisão narrativa⁶⁻²⁸

Autores, ano	Terapia	Desenho do estudo	Pacientes	Objetivo	Intervenção	Achados principais	Segurança	Conclusão
Lebeer et al., 2022 ⁶	Probióticos tópicos	Ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo	79 pacientes com acne leve a moderada	Avaliar a eficácia e a segurança de creme com lactobacilos na modulação do microbioma da pele e na melhora da acne	Creme tópico contendo <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. plantarum</i> WCF51, <i>L. pentosus</i> KCA aplicado duas vezes ao dia durante oito semanas	Redução da colonização por <i>C. acnes</i> e aumento da abundância de <i>Lactobacillus</i> spp. Clinicamente, houve diminuição das lesões inflamatórias (DM = -5,6 lesões; IC 95% -8,2 a -2,9; p < 0,001) e melhora da hidratação da pele	Bem tolerado, eritema leve em poucos pacientes	A aplicação tópica de lactobacilos melhorou significativamente a acne e modulou a composição do microbioma. Os resultados sugerem potencial, mas necessitam de replicação em ECRs de maior porte
Sathikulpakdee et al., 2022 ⁷	Probióticos tópicos	ECR simples-cego.	104 pacientes com acne leve a moderada	Avaliar a eficácia e a segurança de loção derivada de probióticos em comparação com 2,5% de peróxido de benzoíla	Loção com sobrenadante livre de células de <i>L. paracasei</i> MSMC 39-1 vs. peróxido de benzoíla a 2,5%, aplicada duas vezes ao dia durante quatro semanas	Ambos os grupos apresentaram reduções intragrupo nas lesões inflamatórias (-35,1% [IC 95% -41,2 a -28,9] com probiótico vs. -32,0% [IC 95% -38,1 a -25,9] com peróxido de benzoíla; p > 0,05). O probiótico reduziu o eritema em relação ao valor base	Bem tolerado; menos efeitos colaterais (eritema, prurido, descamação) no grupo probiótico	A loção derivada de probióticos mostrou-se segura, com eficácia comparável à do peróxido de benzoíla. As evidências ainda são preliminares e requerem estudos clínicos de maior porte
Casari et al., 2022 ⁸	Probióticos tópicos	Estudo clínico piloto aberto	29 pacientes com acne leve a moderada	Avaliar a eficácia e a segurança de sérum à base de probióticos e ácido hialurônico	Aplicação noturna de sérum com <i>L. paracasei</i> LiveS-Kin88 + ácido hialurônico durante 28 dias	No 14º dia, as pápulas e pústulas diminuíram (DM = -6,2 lesões; IC 95% -8,1 a -4,2; p < 0,0001). O eritema diminuiu (IC 95% -2,3 a -1,1), a hidratação aumentou (DM = +12,7 UA; IC 95% 9,5 a 15,9) e a área afetada reduziu em 14,5% (IC 95% -21,4 a -7,6; p < 0,05)	Sem eventos adversos; alta satisfação do paciente	O soro probiótico melhorou as lesões inflamatórias e a hidratação. Evidências preliminares, que necessitam de replicação em ECRs controlados

Tabela 1 (Continuação)

Autores, ano	Terapia	Desenho do estudo	Pacientes	Objetivo	Intervenção	Achados principais	Segurança	Conclusão
Karoglan et al., 2019 ⁹	PBVs	Estudo piloto aberto	14 pacientes com acne leve a moderada	Avaliar a segurança e a eficácia da aplicação de cepas não patogênicas de <i>C. acnes</i>	Formulações de hidrogel com cepas específicas não patogênicas de <i>C. acnes</i> , aplicadas por cinco semanas	Redução significativa nas lesões não inflamatórias (DM não relatada; $p = 0,029$ e $0,036$); nenhum efeito nas lesões inflamatórias	Não foram relatados efeitos adversos graves	A modulação do microbioma por meio de cepas não patogênicas de <i>C. acnes</i> mostra-se promissora como potencial tratamento para a acne
Knödlseder et al., 2024 ¹⁰	PBVs	Pré-clínico (modelo murino + <i>in vitro</i>)	Cinco camundongos (grupo <i>C. acnes</i> genética-mente modificado), nove camundongos (grupo controle)	Avaliar a viabilidade de cepas de <i>C. acnes</i> geneticamente modificadas para expressar NGAL na modulação da produção de sebo	<i>C. acnes</i> geneticamente modificada para expressar NGAL, aplicada à pele de camundongos e culturas de sebócitos	A produção de sebo foi significativamente reduzida em culturas de sebócitos tratadas com NGAL. Não houve aumento nas citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, TNF- α)	Não foram observados efeitos adversos	<i>C. acnes</i> geneticamente modificada mostra-se promissora para a modulação direcionada à produção de sebo; as evidências ainda se limitam a modelos <i>in vitro</i> e murinos
AOBiome, 2017 ¹¹	PBVs	ECR de fase IIb, duplo-cego, controlado por placebo	358 pacientes adultos com acne leve a moderada	Avaliar a eficácia e a segurança do uso tópico de <i>Nitrosomonas eutropha</i> B244	Spray tópico de <i>N. eutropha</i> B244 aplicado diariamente durante 12 semanas	Redução significativa de 2 pontos nos escores AGI em comparação com o placebo (OR = 2,45; IC 95% 1,08 a 5,56; $p = 0,03$) na semana 12. A contagem de lesões inflamatórias melhorou significativamente apenas no grupo por-protocolo (-12,3 vs. placebo; IC 95% - 23,3 a - 1,3, $p = 0,028$)	Bem tolerado, sem relatos de eventos adversos emergentes do tratamento	A aplicação tópica de <i>Nitrosomonas eutropha</i> melhorou significativamente a acne, apresentando-se como alternativa segura e eficaz para o tratamento da acne leve a moderada
Han et al., 2022 ¹²	Pós-biótico tópico	Estudo randomizado, controlado por placebo e com aplicação em metade da face	20 pacientes com acne leve a moderada (AGI 2-3)	Avaliar a eficácia e a segurança de loção contendo extrato de <i>Enterococcus faecalis</i> CBT SL-5	Loção com <i>E. faecalis</i> CBT SL-5 aplicada em um lado do rosto e o veículo no outro, duas vezes ao dia, durante quatro semanas	Escores de melhora global foram maiores no lado tratado na semana 2 (DM = 0,6; IC 95% 0,15 a 1,05), na semana 4 (DM = 0,65; IC 95% 0,21 a 1,09) e na semana 6 (DM = 1,10; IC 95% 0,64 a 1,56). A densidade de <i>C. acnes</i> diminuiu significativamente no lado tratado	Não foram relatados efeitos adversos graves	O uso tópico de pós-bióticos com extrato de <i>E. faecalis</i> CBT SL-5 melhorou a acne e reduziu a densidade de <i>C. acnes</i> . Resultados promissores, mas são necessários ECRs de maior porte

Tabela 1 (Continuação)

Autores, ano	Terapia	Desenho do estudo	Pacientes	Objetivo	Intervenção	Achados principais	Segurança	Conclusão
Ho et al., 2022 ¹³	Pós-biótico tópico	ECR	20 pacientes com acne vulgar	Avaliar a eficácia de um pós-biótico co-fermentado com colágeno na melhora da acne, redução da inflamação e promoção da cicatrização da pele	Gel tópico co-fermentado (TYCA06/AP-32/CP-9 com colágeno), aplicado duas vezes ao dia durante quatro semanas	Melhora na hidratação (DM = +2,0%; IC 95% 0,1 a 3,9), redução do eritema (DM = -2,3%; IC 95% -4,0 a -0,6), diminuição das manchas escuras (DM = -5,7%; IC 95% -9,1 a -2,3). Tendência à redução do sebo (DM = -4,6%; IC 95% -9,8 a 0,6). <i>In vitro</i> : redução de TSLP e IL-33	Bem tolerado, sem relatos de efeitos adversos	A formulação pós-biótica mostrou-se segura e apresentou melhorias na hidratação, eritema e pigmentação. São necessários estudos adicionais de maior porte para validação
Guerra-Tapia et al., 2024 ¹⁴	Fitocomplexos biotecnológicos	Estudo prospectivo aberto	43 pacientes com acne leve a moderada no tronco	Avaliar o efeito de loção contendo fitocomplexo biotecnológico na diversidade bacteriana e nos resultados clínicos da acne no tronco	Loção contendo fitocomplexos à base de plantas (lisados de calos de <i>C. sinensis</i> e <i>M. citrifolia</i>), niacinamida 4%, ácido succínico 2%, aplicada duas vezes ao dia durante oito semanas	As lesões inflamatórias reduziram em 52,1% (p = 0,006); a AGI diminuiu em 27,6% (p < 0,001), com 60,5% dos pacientes apresentando melhora de ≥ 1 ponto; a abundância relativa de <i>C. acnes</i> diminuiu de 66,4% para 58,1% (p = 0,009); o eritema reduziu em 18,3% (p = 0,007); a descamação reduziu em 63,8% (p = 0,02). Não foi relatado intervalo de confiança de 95%	O tratamento foi bem tolerado, com apenas dois casos relatados de prurido leve	Evidências preliminares de eficácia em lesões inflamatórias e na microbiota, mas o desenho aberto do estudo e a ausência de intervalo de confiança limitam a interpretação; ECRs são necessários
De Lucas et al., 2024 ¹⁵	Fitocomplexos biotecnológicos	Estudo prospectivo aberto	44 pacientes com acne leve a moderada	Avaliar o efeito de creme-gel facial contendo fitocomplexo biotecnológico no equilíbrio da microbiota cutânea e na gravidade clínica da acne	Aplicação tópica de creme-gel facial contendo lisados de calos de <i>C. sinensis</i> e <i>M. citrifolia</i> , niacinamida 4% e ácido succínico 2%, aplicado diariamente durante oito semanas	Lesões inflamatórias reduzidas em 47,3% (p < 0,001); lesões não inflamatórias reduzidas em 31,1% (p = 0,05); melhora significativa e na AGI (p < 0,001). Não foi relatado intervalo de confiança de 95%	Bem tolerado, sem efeitos adversos graves	O fitocomplexo melhorou tanto as lesões inflamatórias quanto as não inflamatórias, mas o pequeno tamanho do estudo aberto e a falta de IC limitam as conclusões; são necessários ECRs

Tabela 1 (Continuação)

Autores, ano	Terapia	Desenho do estudo	Pacientes	Objetivo	Intervenção	Achados principais	Segurança	Conclusão
Kim et al., 2019 ¹⁶	Terapia com bacteriófagos	Modelo murino pré-clínico experimental	Nove camundongos machos HR-1	Avaliar o efeito da terapia com bacteriófagos na inflamação induzida por <i>C. acnes</i> em modelo de acne em camundongos	Camundongos HR-1 foram injetados intradermicamente com <i>C. acnes</i> (10 ⁹ UFC/ μ L) e, no grupo de tratamento, receberam terapia com bacteriófagos	Redução do tamanho dos nódulos inflamatórios, diminuição da espessura da epiderme e dos microcomedões; tendência à redução de células T CD8 ⁺ , neutrófilos, IL-1 β e MMP-3 (sem significância estatística, sem IC 95% relatado)	Não foram observados efeitos adversos	Evidências pré-clínicas iniciais sugerem que os fagos podem reduzir a inflamação induzida por <i>C. acnes</i> , mas as descobertas são limitadas pela falta de efeitos imuno-histoquímicos significantes
Lam et al., 2021 ¹⁷	Terapia com bacteriófagos	Modelo murino pré-clínico experimental	24 camundongos machos BALB/c com infecção por <i>C. acnes</i> multirresistente	Avaliar o efeito terapêutico de bacteriófago lítico recém-isolado (TCUCAP1) contra <i>C. acnes</i>	Injeção intraperitoneal de <i>C. acnes</i> , seguida da aplicação do bacteriófago TCUCAP1 em creme de hidroxietilcelulose	Redução significativa das lesões inflamatórias; redução de IL-1 β (p <0,05) e caspase-3 (p <0,01). Não foi relatado IC 95%	Não foram relatados efeitos adversos graves	TCUCAP1 reduziu com eficácia a inflamação induzida por <i>C. acnes</i> multirresistente, sugerindo seu potencial como alternativa para acne resistente a antibióticos
Golembio et al., 2022 ¹⁸	Terapia com bacteriófagos	Ensaio clínico de fase 1, randomizado, duplo-cego e controlado por veículo	75 pacientes com acne leve a moderada	Avaliar a segurança, tolerabilidade e capacidade de um gel tópico de bacteriófago (BX001) em reduzir a carga de <i>C. acnes</i> na pele facial	BX001 (três bacteriófagos específicos para <i>C. acnes</i>) formulado em gel de hidroxietilcelulose, aplicado uma vez ao dia durante quatro semanas	A administração de altas doses de BX001 reduziu significativamente a carga de <i>C. acnes</i> em comparação com o veículo (do dia 14 ao 35, p = 0,036). Não foram relatados dados sobre contagem de lesões, AGI ou recidivas; nenhum IC 95% foi fornecido	Bem tolerado; sem eventos adversos graves; diversidade do microbioma preservada	O BX001 demonstrou efeito antibacteriano direcionado, mas sua eficácia clínica permanece não comprovada; são necessários ECRs com <i>endpoints</i> clínicos padronizados
Eguren et al., 2024 ¹⁹	Probióticos orais	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	82 pacientes com acne leve a moderada (40 com probiótico, 42 com placebo)	Avaliar a eficácia e a segurança de formulação probiótica oral na melhora da gravidade da acne	Cápsula diária com <i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> (CECT 30031) + <i>Arthropsira platenis</i> (BEA_IDA_0074B), 1 $\times$ 10 ⁹ UFC/dia durante 12 semanas	O grupo que recebeu probióticos apresentou melhora maior na gravidade da acne em comparação com o grupo placebo, com redução significativa nas lesões não inflamatórias	Bem tolerado, apenas com relatos de leve desconforto digestivo	O tratamento probiótico oral mostrou-se seguro e eficaz, melhorando significativamente a gravidade da acne e reduzindo as lesões

Tabela 1 (Continuação)

Autores, ano	Terapia	Desenho do estudo	Pacientes	Objetivo	Intervenção	Achados principais	Segurança	Conclusão
Rinaldi et al., 2022 ²⁰	Probióticos orais	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	114 pacientes com acne leve a moderada	Avaliar a eficácia e a segurança de probiótico multicepas + extratos botânicos no tratamento da acne e no equilíbrio do microbioma	Suplemento dietético contendo probióticos (<i>Bifidobacterium breve</i> BR03, <i>Lactocaseibacillus casei</i> LC03, <i>Ligilactobacillus salivarius</i> LS03) e extratos botânicos (lupeol de <i>Solanum melongena</i> e extrato de Equinácea)	Redução das lesões inflamatórias, juntamente com melhora do eritema, descamação e secreção sebácea no grupo suplementado em comparação com o placebo. Os níveis de <i>C. acnes</i> e <i>S. aureus</i> diminuíram, enquanto os de <i>S. epidermidis</i> , uma bactéria benéfica, aumentaram na pele	Tratamento bem tolerado, sem relatos de eventos adversos graves	A combinação de probióticos e extratos botânicos reduziu a gravidade da acne e melhorou o microbioma da pele, reforçando seu potencial como terapia adjuvante para acne inflamatória
Da Rocha et al., 2022 ²¹	Probióticos orais	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	212 pacientes com acne leve a moderada (107 no grupo de tratamento e 105 no grupo placebo)	Avaliar a eficácia de um probiótico oral combinado com tratamento tópico em dose fixa (peróxido de benzoíla + adapaleno) versus o mesmo tratamento tópico com placebo	Probiótico oral (<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i>) + adapaleno tópico 0,1% + peróxido de benzoíla 2,5% durante 90 dias, seguido de 90 dias de probiótico ou placebo isoladamente	Maior proporção atingiu AGI 0-1 no grupo probiótico em comparação com o tratamento tópico isolado (p < 0,05). Houve melhora significativa na gravidade global da acne. IC 95% não relatados	Bem tolerado, com eventos gastrointestinais leves no grupo probiótico	A combinação de probióticos orais com terapia tópica melhorou os resultados e deve ser considerada adjuvante no tratamento da acne
Huang et al., 2024 ²²	Ácidos graxos ômega-3	Ensaio clínico randomizado e controle + estudo em modelo animal	40 pacientes com acne moderada a grave + 20 indivíduos saudáveis como grupo de controle	Avaliar o papel dos ácidos graxos ômega-3 no tratamento da acne e na modulação da microbiota intestinal	Isotretinoína isolada versus isotretinoína + ácidos graxos ômega-3 (2.400 mg/dia) durante 12 semanas	Os escores GAGS melhoraram (15,1 ± 4,5 vs. 18,7 ± 4,9; DM = -3,6; p = 0,02). As lesões inflamatórias diminuíram em 31% e as não inflamatórias, em 23%. IC 95% não relatado	Bem tolerado; desconforto gastrointestinal leve em alguns pacientes	Os ácidos graxos ômega-3 podem servir como adjuvante eficaz à isotretinoína, potencialmente modulando a microbiota intestinal e reduzindo a inflamação

Tabela 1 (Continuação)

Autores, ano	Terapia	Desenho do estudo	Pacientes	Objetivo	Intervenção	Achados principais	Segurança	Conclusão
Jung et al., 2014 ²³	Ácidos graxos ômega-3	Ensaio clínico ran-domizado, duplo-cego e controlado	45 pacientes com acne leve a moderada	Avaliar os efeitos da suplementação com ômega-3 e GLA na gravidade das lesões de acne	Suplementação diária com ácidos graxos ω -3 (2.000 mg/dia de EPA + DHA) ou ácido γ -linoleico (GLA, 400 mg/dia) <i>versus</i> grupo controle durante dez semanas	Grupo ω -3: as lesões inflamatórias reduziram 43% (de $10,1 \pm 3,2$ para $5,8 \pm 3,4$), as lesões não inflamatórias reduziram 20% (de $23,5 \pm 9,2$ para $18,9 \pm 8,3$). A classificação de Cunliffe melhorou de 2,4 para 1,7. O grupo GLA apresentou melhoras semelhantes. IC 95% não relatado	Bem tolerado; algum desconforto gastrointestinal leve	A suplementação com ômega-3 e GLA parece segura e eficaz como terapia adjuvante para acne leve a moderada, embora as evidências sejam limitadas a pequenos estudos de fase inicial
Yang et al., 2021 ²⁴	ALA-TFD	Estudo clínico prospectivo	15 pacientes com acne vulgar moderada a grave	Examinar os efeitos ALA-TFD no microbioma da pele (impacto na <i>C. acnes</i> e na diversidade microbiana)	Foram realizadas quatro sessões de ALA-TFD a 5%, com intervalos de duas semanas. Amostras do microbioma da pele foram coletadas antes do tratamento e antes da sessão final	Redução na abundância de <i>C. acnes</i> ; aumento de <i>Bacillus</i> e <i>Lactococcus</i> ; melhora na diversidade microbiana geral. Transição para perfil eubiótico. IC 95% não relatado	Bem tolerado, observou-se apenas eritema leve	ALA-TFD reduz as lesões de acne diminuindo a presença de <i>C. acnes</i> e aumentando a diversidade de bactérias benéficas, destacando seu papel na modulação do microbioma
Guo et al., 2023 ²⁵	ALA-TFD	Estudo observacio-nal prospectivo	18 pacientes com acne grave + 8 controles saudáveis	Avaliar os efeitos da ALA-TFD na composição do microbioma	ALA-TFD uma vez por semana, durante três semanas. O microbioma da pele foi analisado antes e depois do tratamento usando sequenciamento de RNA ribossômico 16S	Aumento da diversidade microbiana; restauração de <i>Pseudomonas</i> , <i>Gordonia</i> , <i>Leptotrichia</i> e <i>Mycobacterium</i> (gêneros frequentemente reduzidos na acne). Os níveis de <i>C. acnes</i> permaneceram inalterados. Não foi relatado IC 95%	Não foram relatados efeitos adversos graves	ALA-TFD modula a composição da microbiota da pele em pacientes com acne grave, contribuindo potencialmente para seu efeito terapêutico

Tabela 1 (Continuação)

Autores, ano	Terapia	Desenho do estudo	Pacientes	Objetivo	Intervenção	Achados principais	Segurança	Conclusão
Zhang et al., 2023 ²⁶	M-TFD	ECR multicêntrico	152 pacientes com acne moderada a grave (77 M-TFD vs. 75 ISO)	Comparar a eficácia e o tempo de ação da M-TFD vs. ISO em baixa dose em pacientes com acne moderada a grave	Até cinco sessões semanais de M-TFD após extração manual de comedões vs. isotretinoína em baixa dose (0,5 mg/kg/dia) durante seis meses	M-TFD atingiu melhora clínica de 50% após uma semana, em comparação com oito semanas para a isotretinoína. Eficácia comparável em 2, 4 e 6 meses. Não foi relatado IC 95%	M-TFD causou apenas irritação cutânea local, enquanto a ISO foi associada a efeitos colaterais sistêmicos em 70,6% dos pacientes	M-TFD oferece início de ação mais rápido, menos efeitos adversos sistêmicos e eficácia comparável, tornando-se alternativa promissora
Kim et al., 2023 ²⁷	SJW-TFD vs. IAA-TFD	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com aplicação em metade da face e controle por veículo	31 pacientes com acne leve a moderada	Comparar a eficácia da SJW-TFD vs. IAA-TFD no tratamento da acne e avaliar seus efeitos de rejuvenescimento da pele	Design de face dividida: um lado tratado com SJW-TFD e o outro com IAA-TFD	SJW-TFD reduziu as lesões de acne em 56,5% em 1 semana e 65,9% em 4 semanas; a produção de sebo diminuiu em 27,9%. IAA-TFD também foi eficaz, porém com menor intensidade. Não foi relatado IC 95%	Não foram relatados efeitos adversos em nenhum dos grupos	Ambos os protocolos foram eficazes; SJW-TFD proporcionou efeitos clínicos e sebossuppressores mais fortes
Zheng et al., 2024 ²⁸	Curcumina-TFD	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Testado em culturas bacterianas e biofilmes de <i>C. acnes</i>	Avaliar o efeito da TFD baseada em curcumina em biofilmes de <i>C. acnes</i>	Vinte e cinco cepas clínicas de <i>C. acnes</i> foram testadas quanto à resistência a antibióticos e à capacidade de formação de biofilme. Os biofilmes foram tratados com curcumina-TFD	Curcumina-TFD reduziu significativamente a sobrevivência de <i>C. acnes</i> resistentes a antibióticos. A estrutura do biofilme foi rompida, com aumento da permeabilidade e morte celular bacteriana. Não foi relatado IC 95%	Não avaliado <i>in vivo</i>	Ambos os protocolos foram eficazes; a SJW-TFD proporcionou efeitos clínicos e sebossuppressores mais fortes

C. Acnes, *Cutibacterium Acnes*; ECR, ensaio clínico randomizado; PBVs, produtos bioterapêuticos vivos; S. Aureus, *Staphylococcus aureus*; S. epidermidis, *Staphylococcus epidermidis*; AGI, Avaliação Global do Investigador; TFD, Terapia Fotodinâmica; MDR, Multirresistente a Medicamentos; IAA, ácido indol-3-acético; ALA, ácido 5-aminolevulínico; SJW, erva de são João; ISO, isotretinoína; M-TFD, terapia fotodinâmica com ácido 5-aminolevulínico modificada com luz vermelha; GLA, ácido gama-L-inolênico.

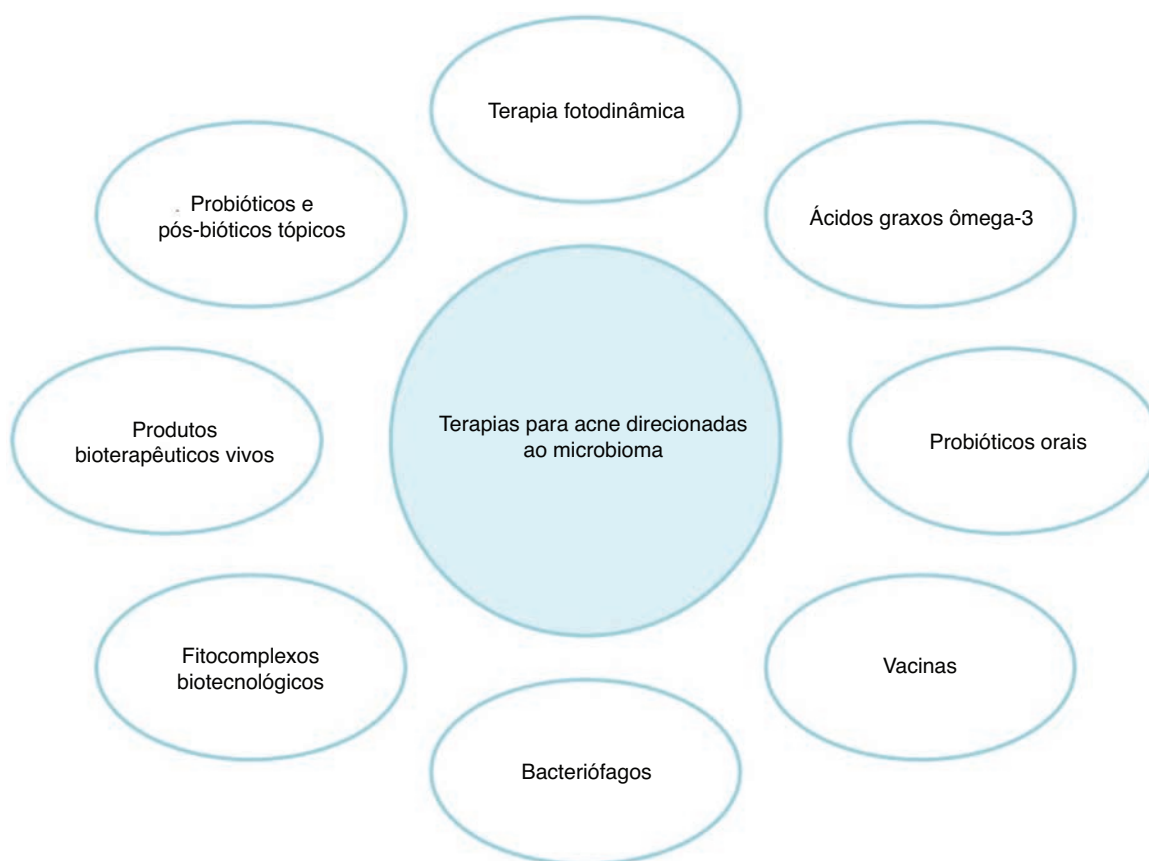


Figura 1 Diferentes tratamentos para acne direcionados ao microbioma.

lado por placebo foi publicado. Neste estudo, Lebeer et al.⁶ avaliaram creme tópico contendo *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactiplantibacillus plantarum* WCF51 e *Lactocaseibacillus pentosus* KCA em 79 pacientes com acne leve a moderada. Os participantes aplicaram o creme duas vezes ao dia durante oito semanas. A intervenção reduziu significativamente a colonização por *C. acnes* e *Staphylococcus* spp., ao mesmo tempo que aumentou a abundância de *Lactobacillus* spp., por meio da diminuição da atividade da lipase e da produção de ácido láctico. Clinicamente, a contagem de lesões inflamatórias diminuiu significativamente em comparação com o placebo nas semanas 4, 8 e 12, com uma diferença média (DM) de -5,6 lesões (IC 95% - 8,2 a - 2,9; $p < 0,001$), e a hidratação da pele também melhorou.

Sathikulpakdee et al. (2022) realizaram um ECR simples-cego com 104 pacientes, comparando loção derivada de probióticos contendo sobrenadante livre de células de *L. paracasei* MSMC 39-1 com 2,5% de peróxido de benzoíla. Após quatro semanas, ambos os grupos demonstraram reduções significativas intragrupo na contagem de lesões inflamatórias (-35,1% [IC 95% - 41,2 a - 28,9] com a loção probiótica vs. - 32,0% [IC 95% - 38,1 a - 25,9] com o peróxido de benzoíla; $p > 0,05$). A loção probiótica também reduziu significativamente o índice de eritema em relação ao valor basal ($p < 0,05$), com perfil de tolerabilidade favorável e menos eventos adversos em comparação com o peróxido de benzoíla.⁷

Em um estudo piloto aberto menor, Casari et al. testaram soro contendo *L. paracasei* LiveSkin88 em combinação com ácido hialurônico em 29 pacientes com acne leve a moderada, aplicado todas as noites durante 28 dias. No 14º dia, as pápulas e pústulas foram significativamente reduzidas (redução média de -6,2 lesões; IC 95% - 8,1 a - 4,2; $p < 0,0001$), com as melhoras mantidas até o 28º dia. O eritema também diminuiu (IC 95% - 2,3 a - 1,1; $p < 0,0001$), a hidratação aumentou significativamente (variação média de +12,7 unidades arbitrárias; IC 95% 9,5 a 15,9; $p < 0,0001$) e a área facial afetada foi reduzida em 14,5% (IC 95% - 21,4 a - 7,6; $p < 0,05$). Não foram relatados efeitos adversos, e a satisfação dos pacientes foi alta.⁸

Em conjunto, esses estudos destacam os benefícios específicos de cepas de probióticos tópicos no tratamento da acne, que variam desde a redução de lesões inflamatórias até a melhora do eritema e da hidratação. No entanto, as evidências atuais ainda são preliminares. As limitações incluem o pequeno tamanho das amostras, os curtos períodos de seguimento, as formulações heterogêneas e o fato de que apenas um estudo até o momento foi duplo-cego e controlado por placebo. A replicação em ECRs maiores e de alta qualidade, com desfechos clínicos padronizados, incluindo contagem de lesões, escores da Avaliação Global do Investigador (AGI) e taxas de recidiva ou recorrência, é essencial para estabelecer a eficácia, a segurança e a generalização dos probióticos tópicos no tratamento da acne.

Produtos bioterapêuticos vivos

A literatura emergente também destaca o potencial benefício dos produtos bioterapêuticos vivos (PBVs), uma nova classe de terapêuticas que incorpora bactérias vivas em formulações tópicas projetadas para modular a microbiota da pele e tratar a disbiose localizada.³⁷ Várias formulações de PBVs usando cepas de *C. acnes* foram investigadas.

Karoglan et al. (2019) conduziram um estudo piloto aberto com 14 pacientes com acne leve a moderada para avaliar se cepas não patogênicas de *C. acnes* poderiam modular o microbioma da pele. Os participantes receberam uma de duas formulações de hidrogel durante cinco semanas. A contagem de lesões não inflamatórias diminuiu significativamente em ambos os grupos: de 62 para 37 (redução média de 25 lesões; $p=0,029$) e de 54 para 35 (redução média de 19 lesões; $p=0,036$). A contagem de lesões inflamatórias não apresentou alterações significantes ($p > 0,26$). A análise do microbioma revelou colonização pelas cepas aplicadas, sem relatos de irritação ou exacerbações, o que corrobora a segurança e a viabilidade dessa abordagem de modulação do microbioma.⁹

Knödlseeder et al. (2024) desenvolveram uma cepa de *C. acnes* geneticamente modificada que expressa a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL, do inglês *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), proteína envolvida na regulação lipídica. Em culturas de sebócitos, a NGAL reduziu a produção de sebo em aproximadamente duas vezes em 48 horas, efeito comparável ao da isotretinoína $10 \mu\text{M}$ ($p < 0,0001$). A NGAL produzida por *E. coli* recombinante reduziu o sebo em 1,7 vezes, mas foi menos eficaz do que *C. acnes* geneticamente modificada. É importante ressaltar que não foram observadas citotoxicidade ou apoptose. Em modelos murinos, a cepa geneticamente modificada colonizou a pele e manteve a expressão de NGAL sem aumentar citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6 ou TNF- α , ressaltando seu potencial como abordagem segura para a modulação direcionada do sebo.¹⁰

O estudo de fase IIb da AOBiome (NCT02832063) investigou a aplicação tópica de *Nitrosomonas eutropha* B244, bactéria oxidante de amônia, em 358 pacientes com acne leve a moderada. O estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo testou o tratamento por 12 semanas. Comparado ao placebo, o tratamento com B244 apresentou probabilidade significativamente maior de alcançar redução ≥ 2 pontos no escore da AGI (*odds ratio* = 2,45; IC 95% 1,08 a 5,56; $p=0,03$). Embora a contagem de lesões inflamatórias não tenha apresentado melhora significativa na análise por intenção de tratar, a análise por protocolo mostrou redução média de -12,3 lesões em comparação com o placebo (IC 95% -23,3 a -1,3; $p=0,028$). A formulação foi bem tolerada, sem relatos de eventos adversos emergentes do tratamento.¹¹

Esses achados ressaltam o potencial dos PBVs para introduzir mudança de paradigma na terapia da acne, com foco na composição microbiana e nas interações hospedeiro-microbiota. No entanto, as evidências atuais ainda são preliminares. Karoglan et al. forneceram apenas dados piloto abertos, sem grupo controle ($n=14$). Knödlseeder et al. demonstraram efeitos promissores, mas apenas *in vitro* e em modelos murinos. O ensaio de fase IIb da AOBiome representa a evidência clínica mais robusta até o momento, embora seu desfecho primário não tenha sido alcançado na

análise por intenção de tratar. Ensaios maiores, padronizados e controlados são necessários para confirmar a eficácia clínica, a durabilidade e a segurança dos PBVs no tratamento da acne.

Pós-bióticos tópicos

Os pós-bióticos, definidos como preparações de microrganismos inanimados e/ou seus componentes que proporcionam benefícios à saúde do hospedeiro, demonstraram múltiplos benefícios para o microbioma da pele, incluindo o fortalecimento da função de barreira cutânea e a promoção do crescimento de bactérias endógenas benéficas.³⁸ Para o tratamento da acne, vários pós-bióticos têm demonstrado potencial na restauração do equilíbrio microbiano e na redução da gravidade da acne por meio de seus efeitos anti-inflamatórios e antimicrobianos.³⁹

Evidências emergentes destacam a eficácia de produtos derivados da fermentação, como o extrato de *Enterococcus faecalis* CBT SL-5, como opção tópica segura e bem tolerada para reduzir a gravidade da acne e tratar a disbiose do microbioma da pele.¹² Han et al. (2022) conduziram estudo comparativo randomizado, controlado por placebo e com aplicação em metade da face em 20 pacientes com acne leve a moderada. Os participantes aplicaram loção contendo extrato de *E. faecalis* CBT SL-5 duas vezes ao dia durante quatro semanas. O lado tratado apresentou escores de melhora global significativamente maiores do que o lado controle na semana 2 (DM = 0,6; IC 95% 0,15 a 1,05), semana 4 (DM = 0,65; IC 95% 0,21 a 1,09) e semana 6 (DM = 1,10; IC 95% 0,64–1,56). Além disso, a densidade de *C. acnes* diminuiu significativamente no lado tratado, enquanto nenhuma alteração significativa ocorreu no lado controle. Não foram relatados efeitos adversos relevantes.¹²

De modo semelhante, Ho et al. (2022) realizaram ECR avaliando formulação pós-biótica cofermentada contendo as cepas probióticas TYCA06, AP-32 e CP-9 combinadas com colágeno em 20 pacientes com acne vulgar. Aplicada duas vezes ao dia durante quatro semanas, a formulação melhorou significativamente a hidratação da pele em comparação com os controles (DM +2,0%; IC 95% 0,1 a 3,9) e reduziu a intensidade do eritema (DM = -2,3%; IC 95% -4,0 a -0,6). Também diminuiu o número de manchas escuras (DM = -5,7%; IC 95% -9,1 a -2,3). A produção de sebo apresentou tendência não significativa de redução (DM = -4,6%; IC 95% -9,8 a 0,6). Ensaios *in vitro* demonstraram ainda diminuição da expressão de linfopoietina estromal tímica (TSLP, do inglês *thymic stromal lymphopoietin*) e IL-33 em culturas de queratinócitos, corroborando o efeito anti-inflamatório. O tratamento foi bem tolerado, sem eventos adversos.¹³

Embora esses ensaios de fase inicial sugiram benefícios potenciais, as evidências clínicas que apoiam o uso de pós-bióticos tópicos na acne ainda são exploratórias. Tanto Han et al. quanto Ho et al. utilizaram amostras pequenas e curtos períodos de seguimento, não padronizaram os *end-points* da acne e avaliaram formulações heterogêneas. O delineamento de divisão da face usado por Han introduz viés do observador, enquanto Ho et al. avaliaram principalmente desfechos substitutos e cosméticos. Para estabelecer a aplicabilidade translacional de pós-bióticos tópicos, estudos futuros devem empregar ECRs e controlados com poder

estatístico adequado, com desfechos clínicos padronizados e informados pelo microbioma.

Fitocomplexos biotecnológicos

Estudos recentes avaliaram fitocomplexos biotecnológicos no tratamento da acne, destacando suas propriedades anti-biofilme e moduladoras da microbiota. Essas formulações combinam metabólitos derivados de culturas de células-tronco vegetais de *Camellia sinensis* e *Morinda citrifolia*. *Camellia sinensis* exibe efeitos anti-inflamatórios, reduzindo os níveis de IL-6, IL-8, TNF- α e CXCL, juntamente com propriedades antisseborreicas e antibiofilme. Enquanto isso, *M. citrifolia* inibe a formação de biofilme e bloqueia a comunicação bacteriana, contribuindo para o reequilíbrio da microbiota.^{14,15}

Uma nova loção de fitocomplexo contendo *Canonia allysis*®, niacinamida 4,00% e ácido succínico 2,00% foi avaliada em dois ensaios abertos em pacientes com acne leve a moderada na face e no tronco.^{14,15} Guerra-Tapia et al. (2024) conduziram estudo prospectivo aberto em 43 indivíduos com acne leve a moderada no tronco, tratados por oito semanas consecutivas (56 dias). A aplicação desse fitocomplexo reduziu as lesões inflamatórias em 52,1% ($p = 0,006$) e a gravidade da acne em 27,6% na escala AGI, com 60,5% dos pacientes atingindo melhora de ≥ 1 ponto ($p < 0,001$). Os autores não forneceram IC de 95% para esses efeitos. A análise do microbioma mostrou diminuição significativa na abundância relativa de *C. acnes* (66,4% para 58,1%, $p = 0,009$), indicando reequilíbrio microbiano parcial. O eritema diminuiu em 18,3% ($p = 0,007$) e a descamação em 63,8% ($p = 0,02$). Não foram relatados eventos adversos graves, o que indica tolerabilidade favorável.¹⁴

De maneira semelhante, De Lucas et al. (2024) conduziram estudo aberto com 44 pacientes com acne facial leve a moderada, tratados durante oito semanas. As lesões inflamatórias diminuíram 47,3% ($p < 0,001$), enquanto as lesões não inflamatórias diminuíram 31,1%, com significância limítrofe ($p = 0,05$). Os escores AGI também melhoraram significativamente no 56º dia ($p < 0,001$). Não ocorreram eventos adversos graves.¹⁵

Apesar desses resultados encorajadores, as evidências clínicas que apoiam os fitocomplexos biotecnológicos ainda são preliminares. Ambos os estudos foram abertos, não randomizados, com tamanhos amostrais modestos ($n = 43$ e $n = 44$), não incluíram grupos de controle e não relataram intervalos de confiança de 95%, o que limita a interpretação dos tamanhos do efeito. Além disso, ambos avaliaram a mesma formulação proprietária e foram patrocinados pela indústria, o que levanta preocupações quanto a potenciais conflitos de interesse e vies de publicação. Embora os resultados relatados incluam reduções estatisticamente significantes na gravidade da acne e no desequilíbrio microbiano, a falta de ECRs e controlados independentes, com poder estatístico adequado e com *endpoints* clínicos padronizados e baseados no microbioma, limita a validade externa e ressalta a necessidade de mais pesquisas para estabelecer seu papel terapêutico no tratamento da acne.

Bacteriófagos

Controlar a resposta inflamatória é objetivo primordial no tratamento da acne, especialmente pelo aumento da resis-

tência antimicrobiana. A terapia com bacteriófagos surgiu como alternativa potencial em virtude de sua capacidade de atingir especificamente *C. acnes*, preservando os microrganismos benéficos. Essa estratégia pode ajudar a restaurar o equilíbrio microbiano e manter a homeostase da microbiota da pele.^{40,41}

Estudos pré-clínicos fornecem as evidências iniciais para essa abordagem. Kim et al. testaram fagos específicos para *C. acnes* em modelo murino de acne, mostrando redução no tamanho do nódulo inflamatório em comparação com os controles. As análises histológicas revelaram diminuição da espessura epidérmica e menos cistos semelhantes a microcomedões, enquanto os resultados imuno-histoquímicos sugeriram redução da infiltração de células T CD8+ e neutrófilos, bem como menor expressão de IL-1 β e MMP-3. No entanto, a maioria dessas alterações não foi estatisticamente significativa e nenhum intervalo de confiança de 95% foi relatado, limitando a interpretação dos tamanhos do efeito.¹⁶ Da mesma maneira, Lam et al.¹⁷ avaliaram o fago terapêutico TCUCAP1 em camundongos, observando reduções significantes no tamanho do nódulo e na hiperplasia epidérmica, juntamente com diminuição de IL-1 β ($p < 0,05$) e caspase-3 ($p < 0,01$). Novamente, apenas os valores de p foram relatados sem intervalos de confiança.

A única evidência em humanos até o momento vem de Golemboski et al. (2022), em ECR, duplo-cego e controlado por veículo de fase 1, que testou gel tópico contendo o coquetel de bacteriófagos BX001 em pacientes com acne leve a moderada. A formulação de alta dose reduziu significativamente a carga de *C. acnes* em comparação com o nível basal e o veículo ($p = 0,036$), com efeitos observados do dia 14 ao dia 35. A formulação de baixa dose não apresentou efeitos significantes. É importante ressaltar que o estudo não relatou contagens de lesões, escores da AGI ou resultados de recidiva, e nenhum intervalo de confiança de 95% foi fornecido. O BX001 foi bem tolerado, sem eventos adversos graves, e não alterou a diversidade geral do microbioma.¹⁸

A terapia com bacteriófagos para acne permanece em fase inicial, com resultados pré-clínicos e de fase 1 encorajadores, mas limitados. As evidências atuais se restringem a resultados microbiológicos e histológicos, sem *endpoints* clínicos robustos. Para estabelecer seu potencial terapêutico, durabilidade do efeito e relevância para o tratamento da acne, são necessários ECRs e controlados conduzidos independentemente, com desfechos clínicos padronizados e informados pelo microbioma, incluindo contagens de lesões, escores AGI e taxas de recidiva ou recorrência.

Vacinas

As vacinas representam outra estratégia inovadora direcionada à patogênese da acne. Ao se concentrarem em fatores de virulência, como o fator CAMP e a sialidase, essas abordagens visam neutralizar a patogenicidade de *C. acnes* e reduzir a resposta inflamatória, preservando a microbiota comensal e minimizando os efeitos colaterais.⁴¹⁻⁴³ A Sanofi está atualmente conduzindo um ECR, duplo-cego e controlado por placebo de fase I/II (NCT06316297) avaliando a segurança, a imunogenicidade e a eficácia de vacina de mRNA contra acne direcionada aos fatores de virulência de *C. acnes*. Esse ensaio em andamento inclui participantes saudáveis com idades entre 18 e 45 anos com acne moderada a

grave e está avaliando diferentes níveis de dose administrados por via intramuscular.⁴⁴

Além disso, um ensaio de fase I concluído (NCT05131373) investigou a segurança, a tolerabilidade e a imunogenicidade da ORI-A-ce001, vacina contra acne para o tratamento da acne vulgar facial moderada em adultos. Esse ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou vários níveis de dose em adultos com 18 anos ou mais. Além de avaliar a segurança e as respostas imunológicas, o estudo coletou dados preliminares sobre a eficácia da vacina, incluindo seu impacto em lesões inflamatórias e não inflamatórias, gravidade da acne e composição do microbioma da pele.⁴⁵ Esses achados fornecem informações valiosas sobre o papel potencial das vacinas como nova abordagem terapêutica para o tratamento da acne.

Apesar de seu apelo conceitual, as vacinas contra acne permanecem nos estágios iniciais de desenvolvimento clínico. Ambos os ensaios mencionados são estudos de fase I focados principalmente na segurança e imunogenicidade, sem resultados de eficácia revisados por pares disponíveis até o momento. Ensaio clínico maiores e bem planejados são necessários para demonstrar melhoras significantes na gravidade da acne, caracterizar a durabilidade imunológica e avaliar a aplicabilidade no mundo real.

Intervenções no eixo intestino-pele

O eixo intestino-pele destaca a relação bidirecional entre o sistema gastrointestinal e a saúde da pele, mediada pela regulação imunológica, pela microbiota e pelas vias neuroendócrinas. A microbiota intestinal desempenha papel fundamental no desenvolvimento da acne e na saúde geral da pele, modulando as respostas imunes e a inflamação sistêmica. Distúrbios como a disbiose ou a função de barreira intestinal comprometida podem exacerbar condições de pele, incluindo a acne. Embora a contribuição da microbiota intestinal para a patogênese da acne ainda seja pouco explorada, o direcionamento da saúde intestinal por meio de abordagens integrativas apresenta potencial promissor para melhorar os resultados na pele.⁴⁶

a) Probióticos orais:

Eguren et al. (2024) conduziram ECR, duplo-cego e controlado por placebo, com duração de 12 semanas, avaliando suplemento probiótico oral contendo *Lacticaseibacillus rhamnosus* (CECT 30031) e *Arthrospira platensis* (BEA.IDA.0074B) a 1×10^9 UFC por dose diária em indivíduos com acne vulgar leve a moderada. As lesões não inflamatórias diminuíram significativamente em comparação com o grupo placebo (DM de -5,6 lesões; IC 95% -10,5 a -0,7). Em termos de gravidade da acne, 50% dos pacientes tratados com probióticos apresentaram melhora de pelo menos uma categoria na *Acne Global Severity Scale* (AGSS) em comparação com 29,4% no grupo placebo (diferença absoluta de 20,6%; IC 95% 2,0 a 39,2), e 42,5% alcançaram redução $\geq 30\%$ nos escores do *Global Acne Grading System* (GAGS), em comparação com 20,6% (diferença absoluta de 21,9%; IC 95% 3,4 a 40,3). A contagem de lesões inflamatórias e totais não apresentou diferenças significantes. O tratamento foi bem tolerado, com apenas eventos digestivos leves relatados.¹⁹

Rinaldi et al. (2022) conduziram ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com duração de oito semanas, avaliando suplemento dietético contendo *Bifidobacterium breve* BR03 (DSM 16604), *Lacticaseibacillus casei* LC03 e *Ligilactobacillus salivarius* LS03 combinados com extratos botânicos (lupeol e equinácea) em pacientes com acne leve a moderada. A intervenção reduziu significativamente as lesões inflamatórias (-56,7% vs. -18,9% no placebo; $p < 0,05$), diminuiu a secreção de sebo e a descamação e modulou favoravelmente a microbiota da pele, reduzindo *C. acnes* e *S. aureus* e aumentando *S. epidermidis*. No entanto, os intervalos de confiança de 95% não foram relatados, limitando a interpretação da magnitude desses efeitos.²⁰

Da Rocha et al. (2022) conduziram ECR, duplo-cego e controlado por placebo, com duração de 180 dias, em 212 pacientes com acne leve a moderada, avaliando suplemento probiótico oral (*Lactobacillus acidophilus* e *B. lactis*) combinado com regime tópico de dose fixa de adapaleno 0,1% e peróxido de benzoila 2,5%. A abordagem combinada melhorou significativamente os resultados, com proporção maior de pacientes atingindo escore AGI de 0 ou 1 em comparação com a terapia tópica isolada ($p < 0,05$). O regime probiótico foi bem tolerado, mas, assim como no ensaio de Rinaldi, não foram fornecidos intervalos de confiança de 95%.²¹

Embora a avaliação clínica de probióticos orais na acne tenha progredido, a variabilidade substancial na composição das cepas, nas medidas de desfecho e na duração do tratamento limita a validade externa e a reprodutibilidade. Os endpoints mecanísticos e os resultados informados pelo microbioma foram avaliados de maneira inconsistente entre os estudos. Apesar dessas limitações, o perfil de segurança consistente e os delineamentos randomizados e controlados por placebo ressaltam seu potencial. Protocolos padronizados que incorporem endpoints clínicos e do microbioma, com relatos claros dos tamanhos do efeito e intervalos de confiança de 95%, são necessários para definir o papel terapêutico dos probióticos orais no tratamento da acne.

b) Ácidos graxos ômega-3:

Acredita-se que os ácidos graxos ω -3 e ω -6 tenham potencial utilidade na acne por meio de efeitos anti-inflamatórios.⁴⁷ Huang et al. (2024) conduziram ensaio randomizado de 12 semanas em 40 pacientes com acne moderada a grave tratados com isotretinoína com ou sem ácidos graxos ω -3 (2.400 mg/dia). O grupo de combinação alcançou maiores reduções nos escores do GAGS (média de $15,1 \pm 4,5$) em comparação com a isotretinoína isoladamente ($18,7 \pm 4,9$), com DM de -3,6 pontos ($p = 0,02$). A contagem de lesões inflamatórias e não inflamatórias diminuiu em 31% e 23%, respectivamente, embora os intervalos de confiança não tenham sido relatados.²² Esses achados estão de acordo com os resultados relatados anteriormente por Jung et al. (2014), que avaliaram 45 pacientes randomizados para ácidos graxos ω -3 (2.000 mg/dia de EPA + DHA), ácido γ -linoleico (GLA, 400 mg/dia) ou controle por dez semanas. O grupo ω -3 apresentou redução de 43% nas lesões inflamatórias (de $10,1 \pm 3,2$ para $5,8 \pm 3,4$) e redução de 20% nas lesões não inflamatórias (de $23,5 \pm 9,2$ para $18,9 \pm 8,3$), ambas com $p < 0,05$. Melhoras semelhantes foram observadas no grupo GLA, enquanto nenhuma alteração significativa

ocorreu no grupo controle. A gravidade da acne (escala de Cunliffe) melhorou de 2,4 para 1,7 no grupo ω -3 e de 2,3 para 1,8 no grupo GLA ($p < 0,05$).²³

Em conjunto, esses achados sugerem que a suplementação com ácidos graxos pode reduzir a quantidade e a gravidade das lesões de acne; entretanto, a ausência de intervalos de confiança relatados, o tamanho reduzido das amostras e a curta duração do tratamento limitam a interpretação dos tamanhos do efeito e a generalização dos resultados. No estudo de Huang et al., o uso concomitante de isotretinoína impede a atribuição definitiva dos efeitos aos ácidos graxos ômega-3, e a modulação do microbioma foi inferida em vez de avaliada diretamente. Da mesma maneira, Jung et al. não apresentaram relatos detalhados sobre os procedimentos de cegamento e não avaliaram os *endpoints* relacionados à microbiota intestinal. Em geral, embora o papel anti-inflamatório dos ácidos graxos na fisiopatologia da acne permaneça biologicamente plausível, são necessários ensaios clínicos maiores, replicados independentemente, com *endpoints* padronizados e apresentação de intervalos de confiança de 95% para confirmar sua eficácia clínica e esclarecer os mecanismos subjacentes.

Terapia fotodinâmica

A terapia fotodinâmica (TFD) é modalidade não invasiva e direcionada para o tratamento da acne inflamatória. Envolve a aplicação tópica de um fotossensibilizador, mais comumente o ácido aminolevulínico (ALA), seguida de irradiação com fonte de luz específica.⁴⁸ O comprimento de onda mais frequentemente utilizado é a luz vermelha (630nm), que penetra mais profundamente na pele e ativa a protoporfirina IX (PpIX), o metabólito do ALA. Após a ativação, a PpIX gera espécies reativas de oxigênio (EROs), induzindo citotoxicidade seletiva nas glândulas sebáceas e reduzindo a produção de sebo.⁴⁹ Além da supressão da produção de sebo, a ALA-TFD demonstrou efeitos anti-inflamatórios e moduladores do microbioma, incluindo a ruptura de biofilmes de *Cutibacterium acnes* e a restauração da diversidade microbiana.^{50,51} Também foi demonstrado que TFD regula negativamente os receptores Toll-like (TLR-2 e TLR-4) e diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias nas glândulas sebáceas e na epiderme.⁵²

a) ALA-TFD e modulação do microbioma:

Yang et al. (2021) conduziram um estudo prospectivo avaliando as alterações do microbioma em pacientes com acne antes e depois da ALA-TFD. O tratamento reduziu a abundância de *C. acnes* ($p = 0,037$), aumentou *Bacillus* ($p = 0,012$) e *Lactococcus* ($p = 0,022$) e melhorou a diversidade microbiana geral ($p = 0,003$), sugerindo mudança para ambiente eubiótico semelhante à pele saudável.²⁴

Guo et al. (2023) investigaram TFD com ALA combinada com LED de 630nm em pacientes com acne grave. A intervenção aumentou a abundância relativa de gêneros como *Pseudomonas*, *Gordonia*, *Leptotrichia* e *Mycobacterium* – micróbios frequentemente reduzidos na acne – e melhorou a diversidade microbiana sem alterar significativamente os níveis de *C. acnes*. Essas descobertas sugerem que os efeitos de TFD vão além da supressão bacteriana, incluindo a restauração do microbioma.²⁵ Ambos os estudos

não forneceram intervalos de confiança de 95%, limitando a interpretação dos tamanhos do efeito.

b) Protocolos de TFD modificados em comparação com a terapia padrão:

Zhang et al. (2023) realizaram ensaio multicêntrico randomizado comparando a terapia fotodinâmica com ácido aminolevulínico modificado (ALA-TFD-M) com isotretinoína em baixa dose em pacientes com acne moderada a grave. A TFD-M alcançou 50% de melhora clínica após apenas uma semana, em comparação com oito semanas para a isotretinoína ($p < 0,001$). Os efeitos adversos foram limitados à irritação cutânea local no grupo TFD-M, enquanto 70,6% dos pacientes que receberam isotretinoína apresentaram efeitos colaterais sistêmicos. Os intervalos de confiança não foram relatados.²⁶

c) Novos fotossensibilizadores:

Estudos recentes têm explorado fotossensibilizadores naturais como alternativas ao ALA para o tratamento da acne. Kim et al. (2023) conduziram ensaio randomizado com aplicação em metade da face comparando a terapia fotodinâmica com erva-de-são-joão (SJW-TFD) com a terapia fotodinâmica com ácido indol-3-acético (IAA-TFD). A SJW-TFD reduziu as lesões de acne em 56,5% em uma semana e 65,9% em quatro semanas (ambos $p < 0,001$), com a produção de sebo diminuindo em 27,9% ($p = 0,012$) e nenhum evento adverso relatado; no entanto, os intervalos de confiança não foram fornecidos.²⁷ Zheng et al. (2024) avaliaram a TFD baseada em curcumina *in vitro* contra biofilmes de *C. acnes*. O tratamento demonstrou supressão dose-dependente da viabilidade bacteriana e potente atividade antibiofilme, destacando o potencial da curcumina como fotossensibilizador natural para acne vulgar, particularmente em casos envolvendo resistência a antibióticos.²⁸

Embora a TFD mostre efeitos antimicrobianos, anti-inflamatórios e moduladores do microbioma promissores na acne, os estudos disponíveis são limitados por tamanhos de amostra pequenos, heterogeneidade em fotossensibilizadores, protocolos e *endpoints*, e pela ausência de intervalos de confiança relatados. Embora os resultados iniciais sugiram eficácia e segurança, são necessários ECR e controlados multicêntricos robustos, com desfechos clínicos padronizados e baseados no microbioma, incluindo contagem de lesões, AGI e taxas de recidiva, para estabelecer o papel terapêutico da TFD no tratamento da acne.

Conclusão

O tratamento da acne está passando por avanços significativos com o surgimento de terapias inovadoras que visam a modulação do microbioma por meio de abordagens não farmacológicas. Essa estratégia oferece via promissora para restaurar a homeostase microbiana, mitigar a inflamação e reduzir a dependência em agentes farmacológicos convencionais. A transição de tratamentos tradicionais para intervenções focadas no microbioma reflete mudança de paradigma no tratamento da acne. Esses desenvolvimentos destacam a crescente relevância de terapias personalizadas

e direcionadas por mecanismos, projetadas para aumentar a eficácia e melhorar os resultados para os pacientes.

Embora os dados preliminares sejam promissores, a base de evidências permanece limitada por amostras pequenas, fragilidades metodológicas e dependência de modelos pré-clínicos. ECRs e controlados, multicêntricos e bem delineados, com *endpoints* clínicos padronizados e baseados no microbioma, são necessários para estabelecer o valor terapêutico, a segurança em longo prazo e a relevância translacional dessas intervenções. Avançar nessa próxima fase de pesquisa é essencial para que as terapias moduladoras do microbioma deixem de ser inovações experimentais e se tornem opções padrão no tratamento da acne.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Valentina Burckhardt-Bravo: Concepção e planejamento do estudo; obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Rodrigo Funes-Ferrada: Elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Fernando Valenzuela: Concepção e planejamento do estudo; obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; 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.

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.

Editor

Sílvio Alencar Marques

Referências

- Webster GF. The pathophysiology of acne. *Cutis*. 2005;76:4–7.
- González-Mondragón EA, Ganoza-Granados LDC, Toledo-Bahena ME, Valencia-Herrera AM, Duarte-Abdala MR, Camargo-Sánchez KA, et al. Acne and diet: a review of pathogenic mechanisms. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2022;79:83–90.
- Podwojnik A, Tan IJ, Sauer J, Neubauer Z, Rothenberg H, Ghani H, et al. Acne and the cutaneous microbiome: a systematic review of mechanisms and implications for treatments. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025;39:793–805.
- Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The skin microbiome: a new actor in inflammatory acne. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21:18–24.
- Wafae BGO, Barbieri JS. Innovations in acne. *Dermatol Clin*. 2025;43:11–25.
- Lebeer S, Oerlemans EFM, Claes I, Henkens T, Delanghe L, Wuyts S, et al. Selective targeting of skin pathobionts and inflammation with topically applied lactobacilli. *Cell Rep Med*. 2022;3:100521.
- Sathikulpakdee S, Kanokrunge S, Vitheejongjaroen P, Kamanamool N, Udompataikul M, Taweetchotipatr M. Efficacy of probiotic-derived lotion from *Lactobacillus paracasei* MSMC 39-1 in mild-to-moderate acne vulgaris: a randomized controlled trial. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21:5092–7.
- Casari A, Sibai RA, Mediani M, Molinari M, Fiore W. Evaluation of a novel topical formulation for the treatment of problematic skin: results of an Italian clinical study. *J Dermatol Res Ther*. 2022;8:115.
- Karoglan A, Paetzold B, Pereira de Lima J, Brüggemann H, Tüting T, Schanze D, et al. Safety and efficacy of topically applied selected cutibacterium acnes strains over five weeks in patients with acne vulgaris: an open-label, pilot study. *Acta Derm Venereol*. 2019;99:1253–7.
- Knödseder N, Fábrega MJ, Santos-Moreno J, Manils J, Toloza L, Marín Vilar M, et al. Delivery of a sebum modulator by an engineered skin microbe in mice. *Nat Biotechnol*. 2024;42:1661–6.
- AOBiome LLC. A randomized, double-blind, Phase IIb/III study of B244 topical spray in mild-to-moderate acne vulgaris [Internet]. Culver City (CA): AOBiome LLC; 2016.
- Han HS, Shin SH, Choi BY, Koo N, Lim S, Son D, et al. A split-face study on the effect of an anti-acne product containing fermentation products of *enterococcus faecalis* CBT SL-5. *J Microbiol*. 2022;60:488–95.
- Ho HH, Chen CW, Yi TH, Huang YF, Kuo YW, Lin JH, et al. Novel application of a co-fermented postbiotic formulation in acne vulgaris: a randomized clinical study. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21:6249–60.
- Guerra-Tapia A, Martínez H, Nieto C, Ruiz Alonso C, Bermejo R, Carrón N, et al. A new topical biotechnological phytocomplex for truncal mild-to-moderate acne restores skin microbiota balance. *Skin Res Technol*. 2024;30:e13806.
- De Lucas R, Martínez H, Nieto C, Ruiz-Alonso C, Bermejo R, Carrón N, et al. Re-stabilization of skin microbiota balance with a topical biotechnological phytocomplex in facial acne. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23:3616–27.
- Kim MJ, Eun DH, Kim SM, Kim J, Lee WJ. Efficacy of bacteriophages in propionibacterium acnes-induced inflammation in mice. *Ann Dermatol*. 2019;31:22–8.
- Lam HYP, Lai MJ, Chen TY, Wu WJ, Peng SY, Chang KC. Therapeutic effect of a newly isolated lytic bacteriophage against multidrug-resistant cutibacterium acnes infection in mice. *Int J Mol Sci*. 2021;22:7031.
- Golembo M, Puttagunta S, Rappo U, Weinstock E, Engelstein R, Gahali-Sass I, et al. Development of a topical bacteriophage gel targeting cutibacterium acnes: results of a phase 1 randomized trial. *Skin Health Dis*. 2022;2:e93.
- Eguren C, Navarro-Blasco A, Corral-Forteza M, Reolid-Pérez A, Setó-Torrent N, García-Navarro A, et al. A randomized clinical trial to evaluate the efficacy of an oral probiotic in acne vulgaris. *Acta Derm Venereol*. 2024;104:33206.
- Rinaldi F, Marotta L, Mascolo A, Amoroso A, Pane M, Giuliani G, et al. Facial acne: a randomized, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy of a symbiotic supplement. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12:577–89.

21. Da Rocha MA, Schalka S, Bayan FC, Yoshizumi THM, Blum VF. The efficacy of an oral probiotic with benzoyl peroxide and adapalene in acne: a randomized trial. *J Dermatol Res Ther*. 2022;8:e2227654.
22. Huang Y, Liu F, Lai J, Jiang S, Tan X, Chen L, et al. The adjunct role of ω -3 fatty acids by regulating gut microbiota in acne vulgaris. *J Dermatolog Treat*. 2024;35:2299107.
23. Jung JY, Kwon HH, Hong JS, Yoon JY, Park MS, Jang MY, et al. Effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acid and gamma-linolenic acid on acne vulgaris: a randomized trial. *Acta Derm Venereol*. 2014;94:521–5.
24. Yang Y, Tao S, Zeng R, Zheng H, Ge Y. Modulation of skin microbiome in acne by ALA-photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;36:102556.
25. Guo Y, Zeng M, Yuan Y, Yuan M, Chen Y, Yu H, et al. Photodynamic therapy treats acne by altering skin microbiota. *Skin Res Technol*. 2023;29:e13269.
26. Zhang L, Yang Y, Wang B, Zhao Y, Wang P, Liu J, et al. Modified red-light ALA photodynamic therapy versus isotretinoin in moderate-to-severe acne: a randomized multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89:1141–8.
27. Kim BR, Kim M, Na JI, Huh CH, Shin JW. A randomized split-face study of photodynamic therapy with St. John's Wort and indole-3-acetic acid for acne. *Dermatol Surg*. 2023;49:483–8.
28. Zheng N, Xie Y, Zhou M, Liu Y, Xu H, Zeng R, et al. Photodynamic properties of curcumin to disrupt cutibacterium acnes biofilms: a promising acne treatment. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2024;45:103928.
29. Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential role of the microbiome in acne: a comprehensive review. *J Clin Med*. 2019;8:987.
30. Mias C, Mengeaud V, Bessou-Touya S, Duplan H. Recent advances in understanding inflammatory acne: deciphering the relationship between cutibacterium acnes and the Th17 inflammatory pathway. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:3–11.
31. Chilicka K, Dzieńdziora-Urbińska I, Szyguta R, Asanova B, Nowicka D. Microbiome and probiotics in acne vulgaris: a narrative review. *Life (Basel)*. 2022;12:422.
32. Dréno B, Dekio I, Baldwin H, Demessant AL, Dagnelie MA, Khammari A, et al. Acne microbiome: from phyla to phylotypes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38:657–64.
33. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne: an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:8–12.
34. Lam M, Hu A, Fleming P, Lynde CW. The impact of acne treatment on skin bacterial microbiota: a systematic review. *J Cutan Med Surg*. 2022;26:93–7.
35. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 (short version). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1261–8.
36. Patel HA, Guo L, Feldman SR. The impact of current investigational drugs for acne on future treatment strategies. *Expert Opin Investig Drugs*. 2024;33:127–32.
37. Locker J, Serrage HJ, Ledder RG, Deshmukh S, O'Neill CA, McBain AJ. Microbiological insights and dermatological applications of live biotherapeutic products. *J Appl Microbiol*. 2024;135:lxae181.
38. Scott E, De Paepe K, Van de Wiele T. Postbiotics and their health modulatory biomolecules. *Biomolecules*. 2022;12:1640.
39. Bobby A, Lee G, Ntarelli N, Correa L. Using probiotics to treat acne vulgaris: a systematic review. *Arch Dermatol Res*. 2024;316:101.
40. Farfán J, Gonzalez JM, Vives M. The immunomodulatory potential of phage therapy to treat acne: a review. *PeerJ*. 2022;10:e13553.
41. Niedzwiedzka A, Micallef MP, Biazio M, Podrini C. The role of the skin microbiome in acne: challenges and future therapeutic opportunities. *Int J Mol Sci*. 2024;25:11422.
42. Legiawati L, Halim PA, Fitriani M, Hikmahrachim HG, Lim HW. Microbiomes in acne vulgaris and their susceptibility to antibiotics in Indonesia: a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12:145.
43. Keshari S, Kumar M, Balasubramaniam A, Chang TW, Tong Y, Huang CM. Prospects of acne vaccines targeting virulence factors of cutibacterium acnes. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18:433–7.
44. Sanofi Pasteur. A Phase I/II randomized, placebo-controlled trial to evaluate the safety, efficacy and immunogenicity of an acne mRNA vaccine candidate [Internet]. Scottsdale (AZ): Sanofi; 2024 [atualizado em 27 out. 2024; acesso em 19 jan. 2025]. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06316297>>.
45. Sanofi Pasteur. A Phase I randomized, placebo-controlled safety, tolerability and immunogenicity study of ORI-A-ce001 for acne vulgaris [Internet]. Tübingen (BW): Sanofi; 2024 [atualizado em 24 jan. 2024; acesso em 19 jan. 2025]. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05131373>>.
46. Sánchez-Pellicer P, Navarro-Moratalla L, Núñez-Delegido E, Ruzafa-Costas B, Agüera-Santos J, Navarro-López V. Acne, microbiome, and probiotics: the gut–skin axis. *Microorganisms*. 2022;10:1303.
47. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1505S–9S.
48. Xu J, Huang S, Fu Z, Zheng W, Luo W, Zhuang N, et al. Effects of light and laser therapies on sebaceous glands in acne treatment. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2025;41:e70005.
49. Jaalouk D, Pulumati A, Algarin YA, Humeda J, Goldberg DJ. The impact of energy-based devices on sebum in acne vulgaris: a systematic review. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23:3066–77.
50. Long XX, Xie AD, Yang P, Xie J, Chen XL, Huang YD, et al. Photodynamic therapy for acne: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2023;42:103365.
51. Xiang LH, Yu B, Yu JB, Wang XQ, Wang G, Wang BX, et al. Expert consensus on the clinical application of ALA-based photodynamic therapy for acne vulgaris. *Int J Dermatol Venereol*. 2024;3:E214–39.
52. Jeong E, Hong JW, Min JA, Lee DW, Sohn MY, Lee WJ, et al. Topical ALA-photodynamic therapy for acne induces sebocyte apoptosis and downregulates TLR-2 and TLR-4. *Ann Dermatol*. 2011;23:23–32.



CARTAS - INVESTIGAÇÃO

Avaliação da função sexual e sua associação com a qualidade de vida e a gravidade da doença em pacientes com dermatite atópica ☆,☆☆



Prezado Editor,

A dermatite atópica (DA) é afecção inflamatória crônica e pruriginosa que afeta até 25% das crianças e entre 1% e 10% dos adultos, sem predileção por sexo.¹ Embora a maioria dos pacientes apresente resolução dos sintomas na idade adulta, entre 10% e 30% deles continuam a apresentar a doença, e uma parcela menor desenvolve os sintomas iniciais na idade adulta.² Isso impacta significativamente a qualidade de vida dos pacientes, mas seus efeitos na função sexual permanecem pouco explorados.³

O presente relato descreve os resultados preliminares de um estudo transversal que examina a função sexual e a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com DA.

Entre janeiro de 2022 e janeiro de 2024, foram avaliados 70 pacientes com DA (40 mulheres e 30 homens; média de idade de $32,9 \pm 13,6$ anos) na clínica de dermatologia de um hospital universitário. Os participantes elegíveis tinham entre 18 e 79 anos, diagnóstico confirmado de DA com base nos critérios de Hanifin-Rajka, eram sexualmente ativos e alfabetizados.¹ Pacientes com doenças crônicas debilitantes foram excluídos. A gravidade da doença foi avaliada pelo índice SCORAD.⁴ A função sexual foi medida pelo Quociente Sexual Feminino (QS-F) e pelo Quociente Sexual Masculino (QS-M).^{5,6} A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada pelo EQ-5D-3L, instrumento padronizado que mede o estado de saúde percebido em cinco dimensões: mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor/desconforto e ansie-

dade/depressão. As respostas são convertidas em índice de utilidade que varia de 0 (equivalente à morte) a 1 (saúde perfeita).^{7,8} A análise estatística incluiu o teste *t* de Student, comparações de testes exatos de proporções (teste de Fisher) e análises de correlação de Spearman, com significância definida em $p < 0,05$. Além dos testes de significância, o poder estatístico foi estimado para cada comparação para avaliar a confiabilidade das diferenças observadas e para levar em conta a probabilidade de erro tipo II (capacidade de identificar diferença significativa real). Para o coeficiente de correlação de Spearman, o poder aproximado foi calculado convertendo o coeficiente observado em seu equivalente de Pearson.

Os pacientes tinham média de idade de $32,9 \pm 13,6$ anos e duração média da doença de $18,8 \pm 11,0$ anos (tabela 1). Não houve diferenças significantes entre homens e mulheres nesses parâmetros (poder $< 0,20$ para ambas as comparações). O baixo poder sugere que essas análises tiveram capacidade limitada para detectar diferenças significantes, caso existissem. O escore médio do SCORAD foi de $29,7 \pm 19,3$, com 42,9% dos pacientes apresentando doença moderada e 41,4% classificados como leves, novamente sem diferenças baseadas no sexo (poder $< 0,20$). Novamente, o poder insuficiente limita a confiança em descartar diferenças clinicamente relevantes. O índice médio do EQ-5D-3L foi de $0,68 \pm 0,20$, sem diferenças significantes entre os sexos e com baixo poder estatístico (abaixo de 0,20; tabela 1). O presente EQ-5D-3L geral foi significativamente menor do que as normas da população brasileira ($0,82 \pm 0,17$, $p < 0,001$, poder = 0,99), indicando comprometimento substancial na percepção do estado de saúde,⁹ com probabilidade muito alta de identificar diferença significativa (alto poder estatístico). As dimensões mais comprometidas foram dor/desconforto, relatadas por 88,6% dos participantes, e ansiedade/depressão, relatadas por 82,9%.

Em relação à função sexual, 77,1% dos participantes relataram ser sexualmente ativos, sem diferença significativa entre mulheres (75,0%) e homens (80,0%; $p = 0,622$; poder $< 0,20$), com poder estatístico insuficiente para descartar diferenças significantes entre os sexos nas taxas de atividade sexual (tabela 2). As mulheres apresentaram escore médio no QS-F de $64,8 \pm 18,5$, enquanto os homens relataram escore médio significativamente maior no QS-M, de $77,9 \pm 14,2$, com alto poder estatístico ($p = 0,002$; poder $> 0,90$). O alto poder estatístico corrobora a ocorrência dessa diferença entre os sexos. Entre as mulheres, 20,0% foram classificadas como tendo função sexual boa

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501259>

☆ Como citar este artigo: Bressan A, Troncoso N, Machado CJ, Cortez de Almeida RF, Carneiro S. Assessment of sexual function and its association with quality of life and disease severity in patients with atopic dermatitis. An Bras Dermatol. 2026;101:501259.

☆☆ Trabalho realizado na Clínica Ambulatorial de Dermatite Atópica, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tabela 1 Características sociodemográficas e clínicas da amostra (n = 70)

Característica	Total (n = 70)	Sexo feminino (n = 40)	Sexo masculino (n = 30)	p-valor (erro tipo I)	Poder estatístico (1 - erro tipo II)
Idade do paciente (anos): média ± DP	32,9 ± 13,6	34,5 ± 13,3	30,8 ± 13,8	0,260	0,204
Duração da doença (anos): média ± DP	18,8 ± 11,0	19,1 ± 11,7	18,5 ± 10,2	0,860	0,056
SCORAD (contínuo): média ± DP	29,7 ± 19,3	31,6 ± 19,8	28,3 ± 19,0	0,475	0,108
SCORAD (categórico): n (%)					
Leve (<25)	29 (41,4)	12 (40,0)	17 (42,5)	0,851	0,027
Moderado (25–50)	30 (42,9)	14 (46,7)	16 (40,0)		0,049
Grave (>50)	11 (15,7)	4 (13,3)	7 (17,5)		0,037
EQ-5D-EL (contínuo): média ± DP	0,68 ± 0,20	0,65 ± 0,17	0,73 ± 0,23	0,061	0,361

DP, desvio-padrão; SCORAD, *Scoring Atopic Dermatitis*; EQ-5D-3L, Questionário de Saúde.

Tabela 2 Atividade sexual e função sexual de homens e mulheres com dermatite atópica (escores QS-F e QS-M)

Estatísticas e categorias	Sexo feminino (n = 40)	Sexo masculino (n = 30)	p-valor(erro tipo I)	Poder estatístico (1 - erro tipo II)
<i>Atividade sexual relatada: n (%)</i>				
QS-F e QS-M: escore médio (± DP)	30 (75,0)	24 (80,0)	0,622	0,038
QS-F e QS-M: (categórico): n (%)	64,8 ± 18,5	77,9 ± 14,2	0,002	0,918
(escores)				
Bom a excelente (mulheres)/muito satisfeito (homens; 82 a 100)	8 (20,0)	13 (43,3)	0,021	0,453
Regular a bom (mulheres)/moderadamente satisfeito (homens; 62 a 81)	15 (37,5)	3 (10,0)		0,661
- Desfavorável a regular (mulheres)/parcialmente satisfeito (homens): (42 a 61)	14 (35,0)	14 (46,7)		0,112
Nulo ou desfavorável (mulheres)/muito insatisfeito/insatisfeito (homens): (<42)	3 (7,5)	0 (0,0)		0,115

DP, desvio-padrão; QS-F, Quociente Sexual Feminino; QS-M, Quociente Sexual Masculino.

a excelente, 37,5% como regular a boa, 35,0% como desfavorável a regular e 7,5% como nula ou desfavorável. Em contraste, 43,3% dos homens estavam muito satisfeitos, 10,0% moderadamente satisfeitos e 46,7% parcialmente satisfeitos, sem nenhum homem relatando insatisfação. Essas distribuições mostraram diferença estatisticamente significativa entre os sexos na categoria de maior satisfação ($p = 0,021$), mas o poder das associações foi muito baixo para algumas comparações ($< 0,20$). O baixo poder compromete a confiança nessa comparação categórica, apesar da significância estatística.

A análise de correlação revelou que, em mulheres, escores mais altos no QS-F estavam significativamente associados a escores mais altos no índice EQ-5D-3L ($r = 0,453$, $p = 0,003$; poder = 0,74), indicando que melhor função sexual estava relacionada a melhor percepção de saúde. O poder mode-

rado a alto (74%) apoia isso como possível achado robusto e clinicamente significativo. Além disso, os escores do SCORAD correlacionaram-se negativamente com os escores do QS-F ($r = -0,408$, $p = 0,008$; poder = 0,61), sugerindo que o aumento da gravidade da doença estava ligado à redução da satisfação sexual, mas o poder foi apenas moderadamente alto. Nos homens, o SCORAD foi associado negativamente ao domínio de satisfação do QS-M ($r = -0,376$, $p = 0,041$; poder = 0,058), embora nenhuma correlação significativa tenha sido observada entre os escores totais do QS-M e o EQ-5D-3L (poder $< 0,20$). O poder muito baixo limita severamente a interpretabilidade dos achados masculinos.

Esses resultados destacam a carga psicossocial em pacientes com DA, particularmente entre as mulheres, cuja satisfação sexual foi marcadamente menor do que a relatada na população brasileira em geral. A associação entre função

sexual e percepção geral de saúde sugere que a incorporação de instrumentos validados, como os Quocientes Sexuais e o EQ-5D-3L, pode melhorar a compreensão clínica do impacto da doença.¹⁰ Os padrões específicos de gênero observados reforçam ainda mais a necessidade de intervenções personalizadas no manejo da DA.

Deve-se notar que algumas comparações não significantes foram acompanhadas por poder estatístico muito baixo (< 20%), principalmente em virtude do pequeno tamanho da amostra, o que limita a capacidade de tirar conclusões firmes e indica maior probabilidade de erro tipo II. Portanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela.

Outra limitação importante do presente estudo diz respeito à sua validade externa. O estudo foi conduzido em um único hospital universitário; portanto, os achados devem ser considerados preliminares e se beneficiariam da replicação em amostras maiores e mais diversas.

Em conclusão, a DA exerce impacto mensurável na função sexual e na qualidade de vida relacionada à saúde, com efeitos mais pronunciados em mulheres. Esses resultados reforçam a importância de integrar avaliações de saúde sexual aos cuidados dermatológicos de rotina e de adotar abordagem sensível ao gênero tanto na avaliação quanto no tratamento.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Aline Bressan: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; Aprovação da versão final do manuscrito.

Natalia Troncoso: Revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; Aprovação da versão final do manuscrito.

Carla Jorge Machado: Obtenção, análise e interpretação dos dados; Revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; Aprovação da versão final do manuscrito.

Rita Fernanda Cortez de Almeida: Revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; Aprovação da versão final do manuscrito.

Sueli Carneiro: Participação efetiva na orientação da pesquisa; Revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; Aprovação da versão final do manuscrito.

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.

Editor

Hiram Larangeira de Almeida Junior.

Referências

1. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:338–51.
2. Reed B, Blaiss MS. The burden of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39:406–10.
3. Lee S, Shin A. Association of atopic dermatitis with depressive symptoms and suicidal behaviors among adolescents in Korea: the 2013 Korean youth risk behavior survey. *BMC Psychiatry*. 2017;17:3.
4. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European task force on atopic dermatitis. *Dermatology*. 1997;195:10–9.
5. Abdo CHN. Quociente sexual feminino: um questionário brasileiro para avaliar a atividade sexual da mulher. *Diagn Tratamento*. 2009;14:89–90.
6. Abdo CHN. Elaboração e validação do quociente sexual – versão masculina, uma escala para avaliar a função sexual do homem. *RBM Rev Bras Med*. 2006;63:42–6.
7. EuroQol Group. EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16:199–208.
8. Ferreira PL, Ferreira LN, Pereira LN. Contributos para validação da versão portuguesa do EQ-5D. *Acta Med Port*. 2013;26:664–75.
9. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19:162.
10. Beretzky Z, Koszow k, Rencz F, Hadju K, Borza J, Bodai K, et al. Societal costs and health related quality of life in adult atopic dermatitis. *BMC Health Services Research*. 2023;23:859.

Aline Bressan ^{a,*}, Natalia Troncoso ^a, Carla Jorge Machado ^b, Rita Fernanda Cortez de Almeida ^a e Sueli Carneiro ^a

^a Departamento de Dermatologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Departamento de Medicina Preventiva e Social, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: alibressan@gmail.com (A. Bressan).

Recebido em 10 de agosto de 2025; aceito em 9 de setembro de 2025



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE DERMATOLOGIA

Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br



CARTAS - INVESTIGAÇÃO

Associação de mutações de oncogenes com características clínicas e histopatológicas nos pacientes com melanoma metastático ☆☆☆



Prezado Editor,

O melanoma é reconhecido como forma altamente agressiva de câncer de pele e apresenta as maiores taxas de mutação entre todos os tumores sólidos. Dentre as alterações genéticas identificadas, as mutações em oncogenes específicos, particularmente no gene *BRAF*, são as mais prevalentes.¹ A caracterização do perfil genético dos tumores é essencial, visto que diversas terapias aprovadas e em investigação são eficazes apenas na presença de alterações mutagênicas específicas.²

A investigação clínica e epidemiológica de fatores associados ao melanoma metastático pode oferecer informações valiosas sobre a progressão da doença e orientar estratégias preventivas e abordagens terapêuticas direcionadas. Nesse contexto, avaliou-se retrospectivamente o estado mutacional dos genes *BRAF*, *PDGFRA* e *C-KIT* em pacientes com melanoma metastático tratados em hospital terciário de oncologia brasileiro, correlacionando esses achados com parâmetros epidemiológicos e clínicos.

Foram revisados os prontuários médicos de 94 pacientes diagnosticados com melanoma e tratados entre 2015 e 2022 no Hospital Amaral Carvalho (HAC), Jaú, São Paulo, Brasil. Dados clínicos e histopatológicos foram coletados. O éxon 15 do gene *BRAF* (códon 600 e regiões adjacentes) foi sequenciado em todos os casos. Em amostras selecionadas, análises adicionais para mutações em *C-KIT* e *PDGFRA* foram realizadas a pedido dos médicos.

O DNA foi extraído utilizando o kit QIAAMP DNA FFPE Tissue (QIAGEN). A amplificação por PCR empregou *primers* previamente descritos por Qiu et al.³ e Braggio et al.⁴. O

sequenciamento de DNA foi realizado em um sistema ABI PRISM 3100 Genetic Analyzer-3130xl.

Análises estatísticas descritivas e inferenciais foram realizadas utilizando o teste qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher, regressão logística binomial (variáveis incluídas: idade, sexo, condição do paciente, localização do tumor primário, subtipo histológico, ulceração, espessura de Breslow e índice mitótico) e análise de sobrevivência de Kaplan-Meier. Casos com dados faltantes foram excluídos de análises específicas. Nível de significância de 5% foi adotado. Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética do Instituto Lauro de Souza Lima e do Hospital Amaral Carvalho (Protocolo 58842922.0.3001.5434).

A tabela 1 resume as características demográficas e tumorais específicas da coorte. Os locais mais frequentes de metástase foram os linfonodos regionais (61,7%), seguidos por pulmões (13,8%), ossos (6,4%), fígado (4,3%) e outros locais (13,8%; tabela suplementar 1).

Entre os 94 pacientes, 41 (43,6%) apresentaram *BRAF* do tipo selvagem (*BRAF*-WT) e 53 (56,4%) apresentaram mutações no *BRAF*: 48 (51%) apresentaram a mutação V600E, quatro (4,3%) apresentaram a mutação V600K e um (1,1%) apresentou a mutação L597Q.

Dezenove pacientes foram submetidos à análise de mutações no gene *C-KIT*: 14 (73,7%) apresentaram o genótipo selvagem e cinco (26,3%) apresentaram mutações (duas no éxon 17 e uma em cada um dos éxons 13, 11 e 9). Entre as cinco biópsias de melanoma acral analisadas para *C-KIT*, duas (40%) apresentaram mutações (nos éxons 9 e 13). Os tumores restantes com mutação no *C-KIT* foram classificados como melanomas nodulares, polipóides-nodulares ou melanomas superficiais extensivos.

Doze pacientes foram analisados quanto a mutações no gene *PDGFRA*, todos com o genótipo selvagem.

A associação entre o *status* mutacional do *BRAF* e as variáveis clinicopatológicas é apresentada na tabela 2. As mutações no *BRAF* foram significativamente associadas à idade mais jovem ao diagnóstico ($p=0,0085$).

Na regressão logística univariada ($n=56$), idade mais jovem foi associada à mutação *BRAF* ($p=0,004$; OR=0,946; IC95%: 0,910–0,983). O subtipo acral foi associado a tumores do tipo selvagem e casos superficiais extensivos com a mutação *BRAF* ($p=0,042$; OR=0,161; IC95%: 0,0276–0,935). A espessura de Breslow apresentou relação marginal com tumores WT ($p=0,060$; OR=2,490; IC95%: 0,964–6,432). Na análise multivariada, a idade mais jovem permaneceu como o único fator independente associado à mutação *BRAF*.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501260>

☆ Como citar este artigo: Quintiliano JA, Nunes AF, Pinheiro-Hubinger-Stauffer L. Association of oncogene mutations with clinical and histopathological characteristics in patients with metastatic melanoma. An Bras Dermatol. 2026;101:501260.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil.

Tabela 1 Características clínicas dos pacientes e variáveis anatomopatológicas do tumor primário

Variável	Categoria	n	%
Sexo	Feminino	45	47,9
	Masculino	49	52,1
Idade ao diagnóstico	< 40 anos	17	18,1
	40–59 anos	37	39,4
	> 60 anos	40	42,5
Local do tumor primário	Cabeça ou pescoço	18	19,1
	Membro superior	09	9,6
	Tronco	26	27,7
	Membro inferior	33	35,1
Subtipo histológico	Não identificado	08	8,5
	Superficial extensivo	29	30,9
	Nodular	26	27,6
	Acral	11	11,7
	Lentigo maligno	01	1,1
	Outros	03	3,2
Índice de Breslow	Sem informação	24	25,5
	< 1 mm	13	13,8
	1,01 – 2 mm	06	6,4
	2,01 – 4 mm	22	23,4
	> 4 mm	31	33,0
Ulceração	Sem informação	22	23,4
	Sim	44	46,8
	Não	50	53,2
Índice mitótico	< 1 mitose/mm ²	15	15,9
	> 1 mitose/mm ²	45	47,9
	Sem informação	34	36,2
LDH no diagnóstico	Baixo	13	13,8
	Normal	41	43,6
	Alto	10	10,6
	Sem informação	30	32,0
LDH na metástase	Baixo	05	5,3
	Normal	29	30,9
	Alto	17	18,1
	Sem informação	43	45,7
Condição do paciente	Vivo	32	34,0
	Falecido	62	66,0
Sobrevida geral	< 5 anos	45	72,6
	> 5 anos	17	27,4
Sobrevida observada	> 5 anos	24	75,0
	< 5 anos após o diagnóstico	8	25,0

($p=0,003$). Não foram observadas associações estatisticamente significantes para mutações *C-KIT* (tabela 3).

No momento da coleta de dados, a mediana de sobrevida foi de 62 meses para pacientes com tumores BRAF-mutados e de 50 meses para pacientes BRAF-WT. A razão de risco (RR) para óbito no grupo BRAF-WT foi de 1,331. Para pacientes com mutação KIT, a mediana de sobrevida foi de 38 meses, em comparação com 70 meses em pacientes KIT-WT (RR=1,145; fig. 1).

Observou-se leve predominância masculina, e o início do melanoma ocorreu predominantemente a partir da quinta década de vida, em consonância com relatos anteriores.⁵ Embora os membros inferiores tenham sido o local primário mais frequentemente afetado nesta coorte, estudos anteriores relataram com mais frequência o tronco e os membros

inferiores.⁵ Essa discrepância pode refletir diferenças culturais ou comportamentais nos padrões de exposição solar.

A análise de sobrevida revelou que 72,6% dos pacientes falecidos ($n=62$) tiveram tempo de sobrevida inferior a cinco anos, enquanto 75% dos sobreviventes ($n=32$) permaneceram vivos por mais de cinco anos. Os fatores prognósticos que influenciam a sobrevida do melanoma incluem espessura do tumor, ulceração, índice mitótico e carga metastática.⁶

O subtipo histológico mais prevalente foi o melanoma extensivo superficial (30,9%), seguido pelo subtipo nodular (27,6%). Esses achados podem ser atribuídos à associação entre esses subtipos e a exposição solar crônica ou intermitente. Além disso, mais de 60% dos pacientes apresentaram alto índice de Breslow, 50% tiveram taxa mitótica > 1 mm², e

Tabela 2 Relação entre variáveis clinicopatológicas e a presença da mutação *BRAF*

Variável	Categoria	BRAF-MUT	BRAF-WT	Total	p-valor ^{a,b}	Regressão logística			
						OR (IC95%)	p-valor		
Sexo	Feminino	26	19	45	0,7938 ^b	0,946 (0,910–0,983)	0,004		
	Masculino	27	22	49					
Idade ao diagnóstico, anos	< 40	14	03	17	0,0085 ^b				
	40–59	23	14	37					
	> 60	16	24	40					
Local do tumor primário	Cabeça ou pescoço	11	07	18	0,3891 ^b	0,161 (0,0276–0,935) ^d	0,042 ^d		
	Membros superiores	04	05	09					
	Tronco	17	09	26					
	Membros inferiores	15	18	33					
Tipo histológico	Superficial extensivo	19	10	29	0,074 ^b				
	Outros	18	23	41					
Índice de Breslow	< 1 mm	09	04	13	0,3709 ^a			2,490 (0,964–6,432)	0,060
	> 1 mm	32	27	59					
Ulceração	Sim	22	22	44	0,2126 ^b				
	Não	26	15	41					
Índice mitótico, mitoses/mm ²	< 1	08	04	12	0,3334 ^a				
	> 1	22	26	48					
LDH no diagnóstico, U/L	Até 480	30	24	54	> 0,9999 ^a				
	Acima de 480	06	04	10					
LDH na metástase, U/L	Até 480	19	15	24	0,5461 ^b				
	Acima de 480	11	06	17					
^c Sobrevida	< 5 anos	24	21	45	0,3439 ^b				
	> 5 anos	26	15	41					

^a Análise de Fisher.^b Análise de qui-quadrado.^c Três pacientes com mutação *BRAF* e cinco pacientes *BRAF-WT* diagnosticados com a doença há menos de 5 anos e que ainda estão em seguimento foram excluídos.^d Na análise univariada, foi encontrada significância para o subtipo acral e para *BRAF-WT*.**Tabela 3** Relação entre variáveis clinicopatológicas e presença de mutação no gene *C-KIT*

Variável	Categoria	KIT-MUT	KIT-WT	Total	p-valor
Sexo	Feminino	04	06	10	0,3034 ^a
	Masculino	01	08	09	
Idade ao diagnóstico	< 60 anos	00	06	06	0,1280 ^a
	> 60 anos	05	08	13	
Local do tumor primário	Cabeça/pescoço/tronco	02	04	06	> 0,9999 ^a
	Membros superiores e inferiores	03	10	13	
Tipo histológico	Superficial extensivo	01	04	05	0,6004 ^a
	Outros	04	06	10	
Índice de Breslow	< 1 mm	01	02	03	> 0,9999 ^a
	> 1 mm	04	07	11	
Ulceração	Sim	05	09	14	0,2778 ^a
	Não	00	04	04	
Índice mitótico	< 1 mitose/mm ²	00	02	02	0,5238 ^a
	> 1 mitose/mm ²	05	08	13	
LDH ao diagnóstico	Até 480 U/L	04	06	10	0,4545 ^a
	Acima de 480 U/L	01	00	01	
LDH na metástase	Até 480 U/L	01	06	07	> 0,9999 ^a
	Acima de 480 U/L	00	02	02	
*Sobrevida	< 5 anos	03	06	09	> 0,9999 ^a
	> 5 anos	02	07	09	

* Um paciente com *KIT-WT* diagnosticado com a doença há menos de 5 anos e que ainda está em seguimento foi excluído.^a Análise de Fisher.

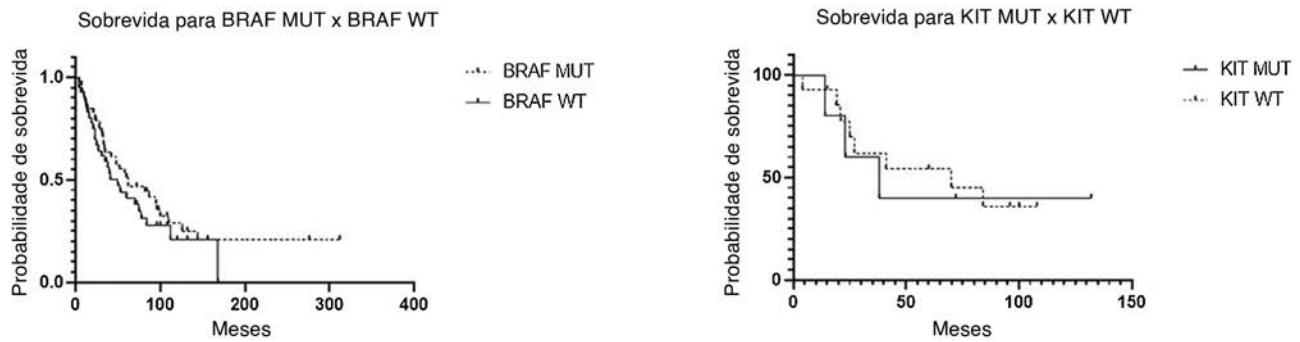


Figura 1 Curva de sobrevida para BRAF-MUT $\times$ BRAF-WT e C-KIT-MUT $\times$ C-KIT-WT.

aproximadamente 1/3 apresentou tumores com espessura > 4 mm – todas características associadas a prognóstico ruim.⁶

Idade mais jovem apresentou correlação significativa com a mutação BRAF, em consonância com estudos anteriores.⁷ Os subtipos superficial extensivo e nodular também demonstraram maior frequência de mutações BRAF. Embora não estatisticamente significativa, os tumores primários localizados no tronco e nos membros inferiores tenderam a apresentar mais mutações BRAF do que aqueles localizados nos membros superiores ou na cabeça e pescoço.

Embora a maioria dos pacientes com menor espessura de Breslow e menor índice mitótico apresentasse mutações BRAF, a relevância prognóstica do *status* BRAF permanece controversa, visto que alguns estudos não relatam correlação consistente entre mutações BRAF e parâmetros histopatológicos.⁸

As mutações KIT foram mais frequentes em pacientes do sexo feminino com mais de 60 anos. Todos os tumores com mutação no gene *KIT* apresentaram ulceração e índice mitótico $> 1 \text{ mm}^2$, ambos marcadores prognósticos desfavoráveis.⁶ Notavelmente, mutações no gene *KIT* foram identificadas em 40% dos casos de melanoma acral, subtipo tipicamente classificado como melanoma “não solar”, potencialmente associado a trauma mecânico em vez de radiação UV. Melanomas acrais geralmente demonstram menor frequência de mutações pontuais, mas taxa maior de variações no número de cópias do gene.⁹

A sobrevida mediana em cinco anos foi maior em pacientes com mutações no gene *BRAF* e ligeiramente menor naqueles sem mutações. Relatos indicam que pacientes com mutações no gene *BRAF* tratados com inibidores seletivos de *BRAF* podem atingir taxa de sobrevida em cinco anos de até 60% em alguns casos.¹⁰

A sobrevida mediana em cinco anos foi maior em pacientes sem mutações no gene *C-KIT*. Dos 19 pacientes testados para mutações no gene *KIT* neste estudo, apenas cinco (26,3%) apresentaram mutações nesse gene. Estudos anteriores relataram que menos de 10% dos casos de melanoma envolvem mutações no gene *KIT*.¹¹ O tratamento com inibidores de *KIT* geralmente demonstra menor eficácia terapêutica em comparação com outros inibidores seletivos, o que pode estar associado à diminuição da sobrevida.²

Neste estudo, observou-se que as mutações no gene *BRAF* estavam associadas à idade mais jovem e ao subtipo de disseminação superficial. Não foi observada correlação

significante entre as mutações no gene *KIT* e as variáveis analisadas. Os achados do presente estudo fornecem informações importantes sobre as características clínicas, patológicas e moleculares do melanoma, oferecendo contribuições valiosas para o desenvolvimento de pesquisas futuras focadas em estratégias preventivas e terapêuticas.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Julia Amaral Quintiliano: Obtenção, análise e interpretação dos dados; análise estatística; elaboração e redação do manuscrito.

Adauto Ferreira Nunes: Interpretação de dados; revisão crítica de conteúdo intelectual relevante.

Luiza Pinheiro-Hubinger-Stauffer: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; análise estatística; participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito.

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.

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade

Apêndice. Material suplementar

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em doi:10.1016/j.abdp.2025.501260.

Referências

1. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, Arola ST, Imielinski M, Theurillat JP, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell*. 2012;150:251–63.
2. Melis C, Rogiers A, Bechter O, van den Oord JJ. Molecular genetic and immunotherapeutic targets in metastatic melanoma. *Virchows Arch*. 2017;471:281–93.
3. Lv J, Dai B, Kong Y, Shen X, Kong J. Acral melanoma in chinese: A clinicopathological and prognostic study of 142 cases. *Sci Rep*. 2016;6:31432.
4. Qiu T, Lu H, Guo L, Huang W, Ling Y, Shan L, et al. Detection of BRAF mutation in Chinese tumor patients using a highly sensitive antibody immunohistochemistry assay. *Sci Rep*. 2015;5:9211.
5. Fernandes NC, Calmon R, Maceira JP, Cuzzi T, Silva CSC. Melanoma cutâneo: estudo prospectivo de 65 casos. *An Bras Dermatol*. 2005;80:25–34.
6. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27:6199–206.
7. Saint-Jean M, Quereux G, Nguyen JM, Peuvrel L, Brocard A, Vallee A, et al. Younger age at the time of first metastasis in BRAF-mutated compared to BRAF wild-type melanoma patients. *Oncol Rep*. 2014;32:808–14.
8. Jung JE, Falk TM, Bresch M, Matias JEF, Böer A. BRAF mutations in cutaneous melanoma: No correlation with histological prognostic factors or overall survival. *J Bras Patol Med Lab*. 2010;46:487–93.
9. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma: Detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144:500–22.
10. Ottaviano M, Giunta EF, Tortora M, Curvietto M, Attademo L, Bosso D, et al. BRAF gene and melanoma: Back to the future. *Int J Mol Sci*. 2021;22:3474.
11. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, Johansson PA, Field MA, Nones K, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*. 2017;545:175–80.

Julia Amaral Quintiliano ^a, Adaauto Ferreira Nunes ^{a,b}
e Luiza Pinheiro-Hubinger-Stauffer ^{a,*}

^a Departamento de Patologia, Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, SP, Brasil

^b Departamento de Patologia, Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: l.pinheiro@unesp.br
(L. Pinheiro-Hubinger-Stauffer).

Recebido em 24 de fevereiro de 2025; aceito em 7 de julho de 2025



CARTAS - INVESTIGAÇÃO

Análise comparativa da prevalência de achados histopatológicos entre síndrome DRESS (reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos) e exantema maculopapular induzido por drogas: estudo transversal^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

A síndrome DRESS (reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos) é reação adversa medicamentosa grave, caracterizada por febre, exantema e comprometimento sistêmico. Observada em 1930 em pacientes tratados com anticonvulsivantes, o termo atual foi proposto por Bocquet et al. em 1996, buscando padronizar a nomenclatura e facilitar o diagnóstico. A incidência estimada é de 1 caso a cada 1.000 a 10.000 exposições medicamentosas, com mortalidade de até 20%.¹⁻³

Sua etiopatogênese envolve a hipersensibilidade a fármacos ou a seus metabólitos; frequentemente são implicados os anticonvulsivantes aromáticos, antidepressivos, sulfonamidas, anti-inflamatórios não esteroidais, antibióticos e alopurinol.^{2,3} O diagnóstico baseia-se em critérios clínico-laboratoriais, inicialmente proposto por Bocquet et al. e posteriormente refinados pelo escore europeu RegiSCAR, que classifica os casos em possíveis, prováveis e definidos.⁴

A biópsia cutânea pode auxiliar o diagnóstico, embora não exista um padrão único e específico que diferencie claramente o DRESS de outras erupções medicamentosas, como o exantema maculopapular (EMP), que compartilha

morfologia cutânea semelhante, mas com menor gravidade clínica.⁵⁻⁷

Diante da escassez de estudos sobre as características histopatológicas de DRESS na América Latina, conduzimos este estudo transversal, retrospectivo e unicêntrico com o objetivo de comparar os achados histopatológicos entre casos confirmados e descartados da síndrome, a fim de determinar se DRESS tem características patológicas específicas que permitam diferenciá-la histopatologicamente do EMP. Foram avaliados 40 pacientes internados entre 2008 e 2021 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, todos com suspeita clínica de reação cutânea induzida por fármacos e biópsia de pele disponível. Os prontuários foram revisados para aplicação do escore RegiSCAR, dos quais 20 casos foram classificados como DRESS provável ou definitivo (RegiSCAR > 3) e 20 como EMP (RegiSCAR ≤ 3). Além disso, propusemos um sistema de pontuação para as variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com o intuito de avaliar sensibilidade e especificidade dos achados na distinção entre DRESS e EMP.

A análise histopatológica foi realizada por dois dermatopatologistas experientes, e os critérios avaliados foram paraceratose, espongiose, necrose isolada de queratinócitos, dermatite de interface vacuolar, edema papilar, incontinência pigmentar, extravasamento de hemácias, eosinofilia e infiltrado inflamatório.

Os critérios foram graduados conforme descrito a seguir: Paraceratose: Presente ou ausente.

Espongiose: ausente; leve (< 2/3 da epiderme); moderada (> 2/3 e sem vesiculação); intensa (> 2/3 e com vesículas intraepidérmicas).

Necrose isolada de queratinócitos: ausente; leve (0-2/campo); intermediário leve (2-5/campo); intermediário moderado (5-10/campo); intenso (> 10/campo).

Dermatite de interface vacuolar: ausente; leve (alterações hidrópicas focais em 400 ×); intensa (alterações hidrópicas difusas em 200 ×).

Edema papilar: ausente; leve (sutil); intenso (intenso com formação de bolhas subepidérmicas).

Derrame pigmentar: ausente; leve (raros melanófagos esparsos); intenso (melanófagos agrupados na derme papilar).

Hemorragia: ausente; leve (restrita à papila dérmica, avaliado em 400 ×); intensa (hemorragia que se estende além da papila dérmica, avaliado em 200 ×).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501278>

☆ Como citar este artigo: Resende LO, Avancini J, Pincelli MS, Gianotti RG, Casolato ATS, Santi CG, et al. Comparative analysis of the prevalence of histopathological findings between DRESS syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) and drug-induced maculopapular rash: a cross-sectional study. An Bras Dermatol. 2026;101:501278.

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

Tabela 1 Análise comparativa dos achados histopatológicos entre os grupos DRESS (n = 20) e exantema maculopapular induzido por drogas (n = 20)

Paraceratose							
		Presente		valor-p (Fisher)	RP (95% IC)	OR (95% IC)	
DRESS	5			1,00	1,25	0,75	
Exantema maculopapular	4				(0,39–3,99)	(0,17–3,33)	
Espingiose							
		Leve	Moderado	valor-p (Fisher)	RP (95% IC)	OR (95% IC)	
DRESS	8	5		1,00	0,93	1,26	
Exantema maculopapular	11	3			(0,60–1,43)	(0,33–4,73)	
Necrose isolada de queratinócitos							
		Leve	Leve e moderado intermediário + Intenso	valor-p (Fisher)	RP (95% IC)	OR (95% IC)	
DRESS	6	11		0,007	2,13	0,12	
Exantema maculopapular	7	1			(1,20–3,75)	(0,03–0,54)	
Dermatite de interface							
		Ausente + Leve	Intenso	valor-p (Fisher)	RP (95% IC)	OR (95% IC)	
DRESS	8	12		0,002	6,00	0,07	
Exantema maculopapular	18	2			(1,54–23,44)	(0,01–0,41)	
Edema da derme papilar							
		Leve	Intenso	valor-p (Fisher)	RP (95% IC)	OR (95% IC)	
DRESS	6	4		0,523	1,43	0,54	
Exantema maculopapular	7	0			(0,68–3,00)	(0,15–1,92)	
Incontinência pigmentar							
		Leve	Intenso	valor-p (Fisher)	RP (95% IC)	OR (95% IC)	
DRESS	10	3		1,00	1,00	1,00	
Exantema maculopapular	13	0			(0,63–1,58)	(0,27–3,67)	
Extravasamento de hemáceas							
		Ausente + Leve	Intenso	valor-p (Fisher)	RP (95% IC)	OR (95% IC)	
DRESS	13	7		0,008	–	0,05	
Exantema maculopapular	20	0				(0,00–0,89)	
Eosinofilia							
		Leve	Moderado	Intenso	valor-p (Fisher)	RP (95% IC)	OR (95% IC)
DRESS	7	4	5		0,300	1,33	0,38
Exantema maculopapular	9	1	2			(0,88–2,03)	(0,09–1,54)
Densidade do infiltrado inflamatório							
		Ausente + Leve	Moderado + Intenso	valor-p (Fisher)	RP (95% IC)	OR (95% IC)	
DRESS	6	14		0,056	2,00	0,23	
Exantema maculopapular	13	7			(1,03–3,88)	(0,06–0,87)	

Tabela 1 (Continuação)

Composição do infiltrado inflamatório		
Média	DRESS	Exantema maculopapular
Linfocitotária	87,57	94,75
Neutrófila	2,71	1,50
Eosinófila	6,14	3,75

Tabela 2 Sistema de pontuação proposto para diferenciação entre DRESS e exantema maculopapular induzido por drogas, baseado em três critérios: dermatite de interface intensa (0 ou 1 ponto), extravasamento intenso de hemácias (0 ou 1 ponto) e necrose de queratinócitos (0 ou 1 ponto – isolada ou 2 pontos – extensa). A pontuação total varia de 0 a 4

Regra do 1 ponto					
	0	≥ 1	Total		
DRESS	4	16	20	Especificidade	0,85
Exantema maculopapular	17	3	20	Sensibilidade	0,80
Total	21	19	40	VPP	0,81
				VPN	0,84
				Acurácia	0,83
				MCC	0,65
Regra dos 2 pontos					
	0	≥ 2	Total		
DRESS	10	10	20	Especificidade	1,00
Exantema maculopapular	20	0	20	Sensibilidade	0,50
Total	30	10	40	VPP	0,67
				VPN	1,00
				Acurácia	0,75
				MCC	0,58

VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo; MCC, coeficiente de correlação de Matthews.

Eosinofilia: ausente; leve (0–10/campo); moderada (10–20/campo); intensa (> 20/campo).

Infiltrado inflamatório: avaliado quanto à densidade (ausente, leve, moderado e intenso) e composição (linfocitotária, neutrófila, eosinófila).

Para a análise estatística desses parâmetros utilizou-se o teste exato de Fisher. As diferenças foram consideradas significantes se $p < 0,05$.

Já para a análise do escore proposto foi utilizado o coeficiente de correlação de Matthews (MCC), o qual varia de – 1 a + 1, e quanto mais próximo de 1, mais confiáveis são os dados obtidos.

Em relação aos resultados, observou-se associação significativa entre DRESS e a presença de necrose isolada de queratinócitos, dermatite de interface vacuolar intensa e extenso extravasamento de hemácias (todos com $p < 0,05$). Os demais parâmetros não diferiram entre os grupos (tabela 1).

Em relação ao escore proposto, quando ≥ 1 apresentou 80% de sensibilidade e 85% de especificidade para o diagnóstico de DRESS, e ≥ 2 teve especificidade de 100%. O MCC foi de 0,65 para escore de 1 ponto e 0,58 para escore de 2 pontos (tabela 2).

Os resultados obtidos neste estudo corroboram achados prévios da literatura que indicam que necrose de quera-

tinócitos e lesão de interface são marcadores frequentes em DRESS. De modo geral, a dermatite de interface é a apresentação histopatológica mais comum relatada na literatura, tendo sido encontrada em mais de 3/4 dos pacientes com DRESS em estudos anteriores.⁷

A presença de extravasamento de hemácias, possivelmente decorrente de dano endotelial, também se destacou como critério discriminatório, reforçando a hipótese de que o endotélio dérmico é um alvo frequente do DRESS.⁵⁻⁸

Apesar de a eosinofilia ser critério diagnóstico importante no sangue periférico, a infiltração eosinófila tecidual não mostrou correlação com a gravidade do quadro, tanto em nosso estudo quanto em análises anteriores, ou seja, fenótipos mais graves não apresentaram maior densidade de infiltrado tecidual eosinófilico.⁵

Já a espongiose, descrita em até 80% dos casos em outras publicações e correlacionada com desfechos favoráveis no DRESS,^{7,8} não teve relevância estatística em nossa amostra, o que pode ser atribuído à variabilidade temporal entre surgimento das lesões e realização da biópsia, e ao tamanho amostral.

O estudo de Cho et al.⁷ demonstrou que a coexistência de três padrões histológicos (eczematoso, dermatite de interface e dano vascular) é mais comum em casos definidos de DRESS, associando-se a maior gravidade clínica e hemato-

lógica. A observação de múltiplos padrões também esteve presente em parte de nossa amostra, embora não tenha sido formalmente quantificada.

Em relação às limitações do estudo, é estudo retrospectivo, dependente da análise de prontuários médicos (nem sempre completos); apresenta tamanho amostral mediano, o que impacta na análise estatística; e tem variação entre o tempo de evolução das lesões e a realização da biópsia, que repercute nos achados histopatológicos.

Em conclusão, nosso estudo demonstrou que, ao comparar pacientes com DRESS e EMP, a presença de necrose isolada de queratinócitos, dermatite de interface vacuolar intensa e extenso extravasamento de hemácias foi significativamente maior no primeiro grupo. Além disso, o escore proposto apresenta potencial discriminatório relevante, mas sua aplicação diagnóstica requer validação em coortes independentes e em diferentes centros.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Ludimila O. Resende: Coleta, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; elaboração e redação do manuscrito, aprovação da versão final do manuscrito.

João Avancini: Concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual na condução propedêutica e/ou terapêutica dos casos estudados; aprovação da versão final do manuscrito.

Marcella Soares Pincelli: Revisão crítica do manuscrito; interpretação dos dados histopatológicos.

Rodrigo G. Giannotti: Análise estatística; elaboração de tabelas.

Ana Thereza S. Casolato: Coleta, análise e interpretação dos dados.

Cláudia G. Santi: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do conteúdo.

Marcelo A. Giannotti: Participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito; interpretação dos dados histopatológicos.

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.

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade

Referências

1. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15:250–7.
2. Cho YT, Yang CW, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an interplay among drugs, viruses, and immune system. *Int J Mol Sci.* 2017;18:1243.
3. Criado PR, Ianhez M, Miot HA, Criado RFJ, Talhari C, Müller Ramos P. DRESS syndrome: an interaction between drugs, latent viruses, and the immune system. *An Bras Dermatol.* 2025;100:104–20.
4. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. *Br J Dermatol.* 2007;156:609–11.
5. Ortonne N, Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, Wechsler J, de Feraudy S, Duong TA, et al. Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a morphological study of 45 cases. *Br J Dermatol.* 2015;173:50–8.
6. Chi MH, Hui RC, Yang CH, Lin JY, Lin YT, Ho HC, et al. Histopathological characteristics of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: clues to early diagnosis. *Br J Dermatol.* 2014;170:866–73.
7. Cho YT, Liao JY, Chang CY, Yang CW, Chen KL, Chen YC, et al. Co-existence of histopathological features is characteristic in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms and correlates with high grades of cutaneous abnormalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:2077–84.
8. Skowron F, Bensaid B, Balme B, Depaepe L, Kanitakis J, Nosbaum A, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): clinicopathological study of 45 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:2199–205.

Ludimila O. Resende ^{a,*}, João Avancini ^a, Marcella Soares Pincelli ^a, Rodrigo G. Giannotti ^b, Ana Thereza S. Casolato ^a, Cláudia G. Santi ^a e Marcelo A. Giannotti ^c

^a Departamento de Dermatologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Graduação em Administração de Empresas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

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

* Autor para correspondência.

E-mail: ludi.lor07@gmail.com (L.O. Resende).

Recebido em 29 de abril de 2025; aceito em 28 de julho de 2025



CARTAS - INVESTIGAÇÃO

Comparação da expressão genética e sérica do peptídeo antimicrobiano LL-37 em pacientes com pênfigo vulgar e pênfigo foliáceo^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Pênfigo é doença imunobolhosa caracterizada por bolhas flácidas e erosões da pele/mucosas, com alta morbidade se não tratada. Infecções resultantes da fragilidade da barreira cutânea, disfunção da imunidade e uso de corticosteroides sistêmicos são as complicações mais frequentes em pacientes com pênfigo e representam 22,6% de todos os óbitos.¹ Para lidar com a exposição microbiana, as células produzem diversos peptídeos antimicrobianos (AMPs, do inglês *anti-microbial peptides*), que inibem a invasão de patógenos. O LL-37 é o peptídeo catelicidina, único que despertou o interesse da comunidade científica por suas inúmeras propriedades de modulação do sistema imunológico.² De fato, a desregulação do LL-37 está associada ao início e à progressão de múltiplas doenças autoimunes.³ A escassez de estudos em doenças bolhosas autoimunes foi a justificativa para o desenho do presente estudo, que visa oferecer uma visão geral concisa da expressão de LL-37 e discutir brevemente o papel desse pequeno peptídeo como fator-chave no desenvolvimento do pênfigo.

Este estudo incluiu pacientes com pênfigo foliáceo (PF) e pênfigo vulgar (PV), recrutados no Departamento de Dermatologia do Hedi Chaker University Hospital de Sfax, Tunísia, como detalhado no fluxograma (fig. 1). O diagnóstico de pênfigo foi confirmado de acordo com as recomendações internacionais. Os pacientes foram classificados, de acordo com o estágio da doença e o manejo do tratamento, em três grupos: pacientes recém-diagnosticados não tra-

tados e tratados com pênfigo em remissão (PDAI $\leq$ 8) ou grupo de pacientes crônicos (PDAI $\geq$ 9). A expressão do mRNA de LL-37 em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs, do inglês *peripheral blood mononuclear cells*) foi avaliada em 20 pacientes com PV e 27 com PF, em comparação com 16 controles saudáveis (CS), por PCR quantitativo usando *primers* específicos para o gene (F: 5'-TCGGATGCTAACCTCTACCG-3'/R: 5'-GGGTACAAGATTCGCAAAA-3') e normalizada para o gene de manutenção GAPDH. A concentração sérica de LL-37 foi medida com *kit* ELISA para proteína antibacteriana humana LL-37 da CUSABIO (CSB-EL004476HU). Os dados foram analisados com o *software* SPSS 2.0, usando testes adaptados. O resumo dos dados demográficos, clínicos e sorológicos é apresentado na tabela 1.

Embora PF e PV sejam clinicamente distintos, eles compartilham mecanismos imunológicos comuns. No presente conjunto de dados, os marcadores biológicos e os parâmetros clínicos investigados não diferiram significativamente entre as duas formas. De modo geral, o perfil de expressão de LL-37 apresentou desregulação diferencial no pênfigo. A expressão do gene LL-37, bem como a expressão sérica, apresentou regulação positiva significativa em pacientes com pênfigo em comparação com o grupo CS (fig. 2A-B). Em detalhes, a expressão do mRNA do gene LL-37 estava significativamente aumentada em pacientes recém-diagnosticados com PV e PF em comparação com o grupo CS ($p=0,012$, $p=0,048$, respectivamente; fig. 2A).

Para compreender o impacto da terapia de curto prazo com corticosteroides na expressão do gene LL-37, seis pacientes recém-diagnosticados foram acompanhados após três meses de tratamento. A expressão do mRNA de LL-37 apresentou alterações significantes após três meses de tratamento ($p=0,023$; fig. 2C). Curiosamente, correlação negativa notável foi revelada entre o nível de Dsg1-Abs e a expressão do mRNA de LL-37 ($r=-0,7$; $p=0,020$; fig. 2D).

Ao estratificar os pacientes com PV e PF de acordo com o estágio clínico da doença, a expressão do gene LL-37 foi acompanhada em um grupo de pacientes com período médio de tratamento de seis anos. Uma notável redução na expressão de LL-37 foi identificada no grupo em remissão em comparação com o grupo crônico (média do grupo em remissão $=0,025 \pm 0,077$ vs. média do grupo crônico $=0,172 \pm 0,05$; $p=0,006$). Perfil semelhante foi observado ao estudar a expressão sérica de LL-37, sem significância estatística (média do grupo em remis-

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501262>

☆ Como citar este artigo: Dhaffouli F, Elloumi N, Sellami K, Bahloul E, Tahri S, Turki H, et al. Comparing the genetic and serum expression of LL-37 Antimicrobial Peptide in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus patients. An Bras Dermatol. 2026;101:501262.

☆☆ Trabalho realizado no Laboratório de Pesquisa "Autoimunidade, Câncer e Imunogenética" (LR18SP12), University Hospital Habib Bourguiba, Sfax, Tunísia.

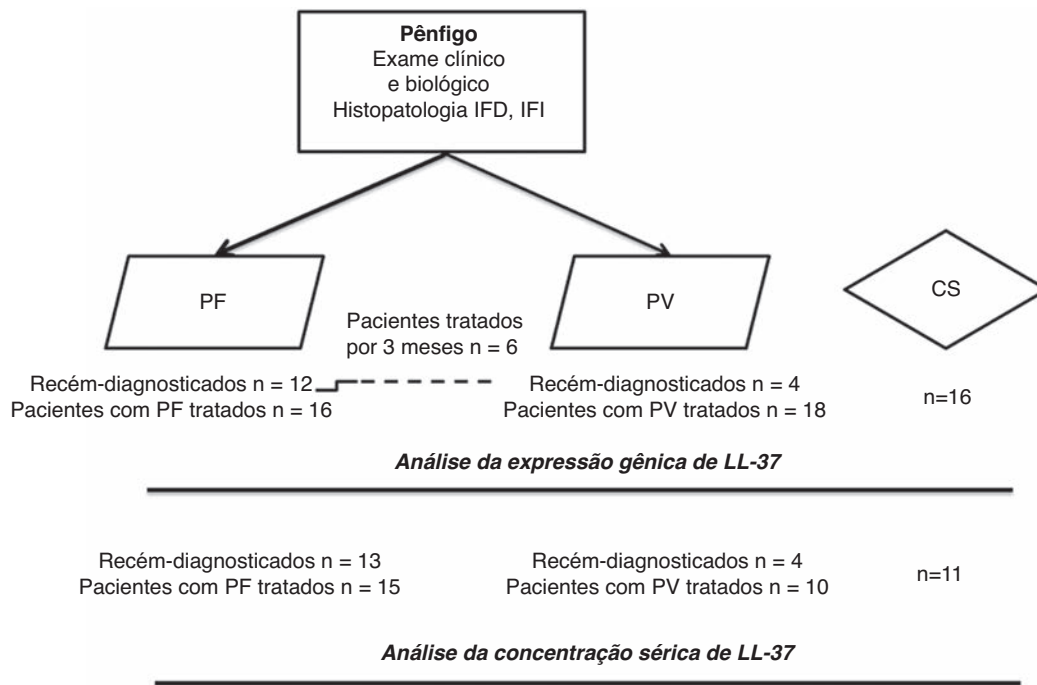


Figura 1 Fluxograma dos grupos estudados. IFD, imunofluorescência direta; Dsg, desmogleína; IFI, imunofluorescência indireta; PF, pênfigo foliáceo; PV, pênfigo vulgar; CS, controle saudável.

Tabela 1 Características demográficas, clínicas e sorológicas de pacientes com pênfigo

	Pacientes com pênfigo foliáceo (n = 29)		Pacientes com pênfigo vulgar (n = 22)	
	Pacientes recém-diagnosticados (n = 13)	Pacientes tratados (n = 16)	Pacientes recém-diagnosticados (n = 4)	Pacientes tratados (n = 18)
Média da idade	40	55	45	54
Proporção entre os sexos M/F	2/12	0/16	1/4	6/18
Duração da doença (anos)	-	7,6	-	4,7
Tratamento	-	45,8% Corticosteroides 54,2% Corticosteroides + imunossupressores	-	41,6% Corticosteroides 58,4% Corticosteroides + imunossupressores
Escore PDAl médio	34,09	17,74	44,67	15,19
Anti-Dsg1	137,47 U/mL	93,3 U/mL	71,5 U/mL	56,13 U/mL
Anti-Dsg3	1,81 U/mL	2,4 U/mL	151,5 U/mL	72,9 U/mL

são = $9,57 \pm 1,8$ vs. média do grupo crônico = $14,24 \pm 1,7$; $p > 0,05$; fig. 2B). Essa significância foi mantida mesmo ao estudar as duas classes separadas de pênfigo (PV: $p = 0,039$ e PF: $p = 0,028$; fig. 2E-F). Também houve diminuição na expressão do gene LL-37 em pacientes com PF em remissão quando comparados aos recém-diagnosticados ($p = 0,013$).

Parece que a superexpressão de LL-37 em células do sangue periférico de pacientes com pênfigo recém-diagnosticado é importante no início da doença. No entanto, faltam estudos que analisem a expressão de LL-37 em nível sistêmico, particularmente em PBMC. Regulação positiva foi amplamente relatada em várias amostras biológicas. Estudos anteriores mostraram resultados semelhantes em distúrbios inflamatórios da pele.³ Por outro lado,

a concentração salivar de LL-37 estava aumentada em doenças ulcerativas inflamatórias, incluindo o líquen plano oral.⁴ Em conjunto, a desregulação da expressão da catelicidina parece ocorrer no pênfigo; PF e PV. Entretanto, as funções precisas de LL-37 no pênfigo permanecem obscuras. De fato, funções pró e anti-inflamatórias foram atribuídas a LL-37 de maneira dependente do microambiente e do contexto da doença. Na verdade, alguns estudos especularam que esses AMPs podem ter efeito protetor contra infecções cutâneas em pacientes com lúpus eritematoso cutâneo.³ No entanto, um fenótipo pró-inflamatório de LL-37 em macrófagos no lúpus sistêmico também foi sugerido.⁵

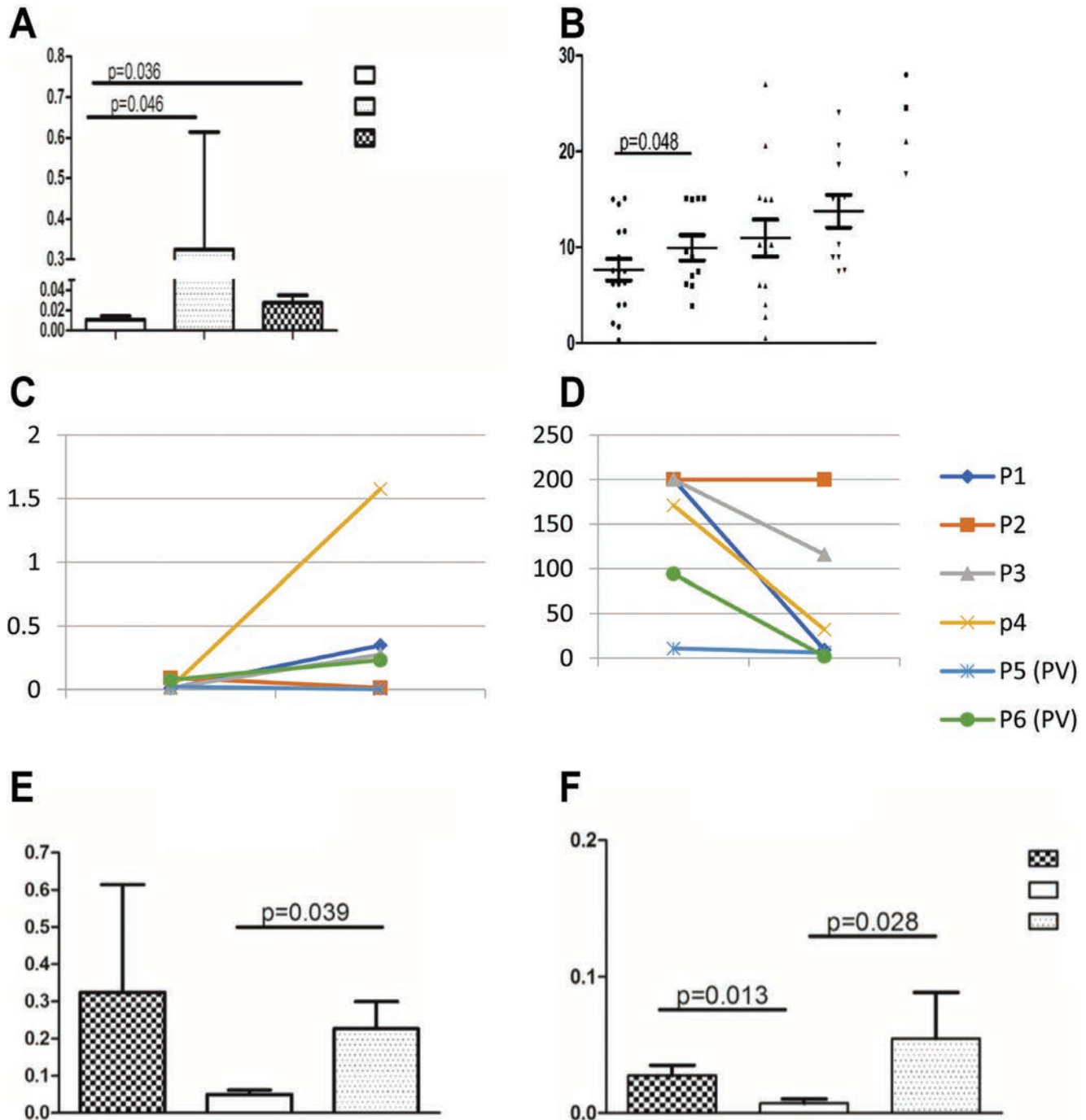


Figura 2 Alteração na expressão de LL-37 em diferentes grupos estudados. (A) Nível de expressão diferencial de LL-37 em pacientes com pênfigo recém-diagnosticado (PV; n=4, PF; n=11) em comparação com CS (n=16); (PV_{média} = 0,324 ± 0,28, PF_{média} = 0,027 ± 0,007 e CS_{média} = 0,011 ± 0,003, com p=0,046 e p=0,036, respectivamente). (B) Comparação da concentração sérica de LL-37 entre pacientes recém-diagnosticados (n=15) e CS (n=11; média dos pacientes recém-diagnosticados = 10,06 ± 1 ng/mL, CS_{média} = 6,22 ± 1,3 ng/mL, p=0,048) e entre pacientes em remissão (n=11) e pacientes crônicos (n=14; média dos pacientes em remissão = 9,5 ± 1,8 ng/mL, média dos pacientes crônicos = 14,2 ± 1,7 ng/mL, p > 0,05). (C) Expressão diferencial de LL-37. (D) Valores de Dsg1 após 3 meses de tratamento. A expressão do mRNA de LL-37 muda significativamente após 3 meses de tratamento (pacientes recém-diagnosticados: _{média} = 0,039 ± 0,014 vs. pacientes tratados por 3 meses: _{média} = 0,408 ± 0,24, p=0,023), com correlação negativa notável entre o nível de Dsg1-Abs e a expressão do mRNA de LL-37. (E) Nível de expressão diferencial de LL-37 em pacientes com PV crônico (n=8) em comparação com pacientes em remissão (n=6) e recém-diagnosticados; (PV em remissão: _{média} = 0,049 ± 0,011 vs. PV crônico: _{média} = 0,225 ± 0,073, p=0,039). (F) Alterações na expressão do mRNA de LL-37 em pacientes com PF crônico (n=6), em comparação com pacientes em remissão (n=8); (PF remitente _{média} = 0,007 ± 0,003 vs. PF crônico _{média} = 0,074 ± 0,034, p=0,028; respectivamente) e grupos recém-diagnosticados (p=0,013). Comparação de duas amostras independentes usando o teste não paramétrico de Mann-Whitney, valor de p < 0,05.

A base do tratamento do pênfigo continua sendo os corticosteroides sistêmicos, por suas propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias.⁶ Portanto, parece lógico supor que os corticosteroides impactam a expressão de LL-37 de acordo com o contexto da doença. O seguimento de três meses mostrou regulação positiva significativa na expressão do gene LL-37, que foi negativamente correlacionada com os anticorpos anti-Dsg1 em pacientes com pênfigo monitorados. Curiosamente, os grupos com pênfigo crônico exibiram persistência de altos níveis de LL-37 em comparação com os grupos em remissão. Pesquisas anteriores indicaram que o glicocorticoide promove a produção de LL-37 e β -defensina.⁷ Na verdade, os corticosteroides desempenham papel crítico na indução da remissão; sua interação com o receptor citoplasmático de corticosteroides resulta na regulação positiva de proteínas anti-inflamatórias e na regulação negativa das pró-inflamatórias.⁶ Portanto, a regulação positiva de LL-37 pode contribuir para suprimir as respostas inflamatórias e mediar o reparo tecidual. De fato, LL-37 contribui para modular a produção de citocinas e na quimioatração de várias células efectoras imunes, levando à estimulação da angiogênese e à cicatrização de feridas.⁸ Em consonância com os presentes resultados, a regulação positiva da expressão de LL-37 foi sugerida como estando implicada no reparo tecidual na fase de recuperação da sepse.⁹

Por outro lado, houve evidências de que LL-37 pode desempenhar duas funções distintas em diferentes tecidos e diferentes microambientes. Foi demonstrado que esse peptídeo regula a diferenciação de monócitos/macrófagos,¹⁰ que podem exibir propriedades pró e anti-inflamatórias dependendo dos estímulos de seu microambiente local. De fato, o LL-37 exacerbou o choque séptico induzido por lipopolissacarídeos (LPS) em ratos quando administrado 2 horas após o tratamento com LPS.⁸ Isso está de acordo com a hipótese que sugere que a persistência de altos níveis de LL-37 no pênfigo crônico pode agravar os efeitos danosos induzidos pela inflamação. Assim, o momento e o contexto celular podem alterar a expressão de LL-37 de acordo com a gravidade da doença. Por um lado, o LL-37 parece promover a resposta imune e exercer seus efeitos anti-inflamatórios e cicatrizantes para a indução e persistência da remissão; por outro lado, parece ter a capacidade de estimular a inflamação e promover resposta pró-inflamatória na fase crônica persistente do pênfigo. Em conclusão, o ambiente celular e o momento parecem ter impacto na expressão de LL-37. Para uma compreensão mais abrangente, são necessários mais estudos funcionais em cultura de células da pele.

Aprovação ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Habib Bourguiba University Hospital de Sfax (número do protocolo do comitê de ética: 4/12).

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Fatma Dhaffouli: Concepção e planejamento do estudo; obtenção dos dados; análise e interpretação dos resultados e elaboração e redação da versão preliminar do manuscrito.

Nesrine Elloumi: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos resultados e elaboração e redação da versão preliminar do manuscrito.

Khadija Sellami: Obtenção dos dados.

Emna Bahloul: Obtenção dos dados.

Safa Tahri: Obtenção dos dados.

Hamida Turki: Obtenção dos dados.

Hend Hachicha: Obtenção dos dados.

Olfa Abida: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos resultados e elaboração e redação da versão preliminar do manuscrito.

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.

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade

Referências

1. Kridin K, Zelber Sagi S, Bergman R. Mortality and cause of death in patients with pemphigus. *Acta Dermatol Venereol*. 2017;97:607–11.
2. Daniela X, Sabrina P, Monica B, Marco S, Renato G, Alessandro T. The human cathelicidin LL-37 – A pore-forming antibacterial peptide and host-cell modulator. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1858:546–66.
3. Kreuter A, Jaouhar M, Skrygan M, Tigges C, Stücker M, Altmeyer P, et al. Expression of antimicrobial peptides in different subtypes of cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:125–33.
4. Sotiria D, Haris T, Konstantinos N, Eftichia K, George M, Sotirios K. Salivary concentration of the antimicrobial peptide LL-37 in patients with oral lichen planus. *Oral Microbiol*. 2014;6:26156.
5. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Little peptide, big effects: The role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease. *J Immunol*. 2013;190:4895–901.
6. Kridin K. Emerging treatment options for the management of pemphigus vulgaris. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:757–78.
7. Marin-Luevano SP, Rodriguez-Carlos A, Jacobo-Delgado Y, Valdez-Miramontes C, Enciso-Moreno JA, Rivas-Santiago B. Steroid hormone modulates the production of cathelicidin and human β -defensins in lung epithelial cells and macrophages promoting mycobacterium tuberculosis killing. *Tuberculosis (Edinb)*. 2021;128:102080.
8. Yang B, Good D, Mosaib T, Liu W, Ni G, Kaur J, et al. Significance of LL-37 on immunomodulation and disease outcome. *Biomed Res Int*. 2020;2020:8349712.
9. Barbeiro DF, Barbeiro HV, Zampieri FG, César Machado MC, Torggler Filho F, Gomes Cunha DM, et al. Cathelicidin LL-37 blo-

odstream surveillance is down regulated during septic shock. *Microbes Infect.* 2013;15:342–6.

10. Cha HR, Lee JH, Hensel JA, Sawant AB, Davis BH, Lee CM, et al. Prostate cancer-derived cathelicidin-related antimicrobial peptide facilitates macrophage differentiation and polarization of immature myeloid progenitors to protumorigenic macrophages. *Prostate.* 2016;76:624–36.

Fatma Dhaffouli ^{a,*}, Nesrine Elloumi ^a,
Khadija Sellami ^b, Emna Bahloul ^b, Safa Tahri ^a,
Hamida Turki ^b, Hend Hachicha ^a e Olfa Abida ^a

^a *Departamento de Imunologia, Laboratório de Pesquisa "Autoimunidade, Câncer e Imunogenética" (LR18SP12), Habib Bourguiba Hospital, University of Sfax, Sfax, Tunísia*

^b *Departamento de Dermatologia, Hedi Chaker Hospital, University of Sfax, Sfax, Tunísia*

* Autor para correspondência.

E-mail: fatmadhaffouli@yahoo.fr (F. Dhaffouli).

Recebido em 12 de maio de 2025; aceito em 28 de julho de 2025



CARTA - INVESTIGAÇÃO

Eritema anular eosinofílico: relato de quatro casos em adultos e atualização da literatura ☆,☆



Prezado Editor,

Eritema anular eosinofílico (EAE) é dermatose incomum, geralmente autolimitada, descrita em população pediátrica pela primeira vez por Peterson em 1981¹. O primeiro caso em adultos foi relatado em 2000 por Kahofer et al.² O EAE pertence tanto às dermatoses associadas a eosinófilos quanto aos eritemas figurados.

O presente relato descreve quatro casos de EAE em adultos (tabela 1) comprovados histologicamente, avaliados na mesma instituição entre 2017 e 2024. Duas mulheres e dois homens, com idades entre 39 e 65 anos (mediana de idade de 53 anos), apresentaram clinicamente lesões envolvendo predominantemente o tronco e as extremidades (figs. 1 e 2). Prurido intenso foi o principal sintoma. Não havia vesículas, descamação ou pontilhado central. Apenas o paciente do caso 2 apresentou resolução com hiperpigmentação pós-inflamatória. Os exames laboratoriais, incluindo hemograma completo, proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação, VDRL, glicemia de jejum, função renal e hepática e imunofluorescência direta, apresentaram resultados normais ou negativos. Ao exame histológico, todos os casos mostraram achados semelhantes, sem envolvimento epidérmico. A derme apresentou edema dérmico intenso, vasodilatação e infiltrado misto moderado com abundantes eosinófilos em distribuição perivascular e intersticial, nos níveis superficial e profundo. Não foram observadas figuras em chama (fig. 3).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501269>

☆ Como citar este artigo: Cohen Sabban EN, Cabo HA, Peralta R, Salerni G, Stengel F, Gilaberte Y, et al. Eosinophilic annular erythema: report of four cases in adults and update of the literature. An Bras Dermatol. 2026;101:501269.

☆ Trabalho realizado no Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Caso 1

Paciente do sexo feminino, saudável, de 39 anos, sem histórico médico relevante, apresentou erupção cutânea intermitente com duração de cinco meses, caracterizada por pápulas urticariformes e placas anulares com bordas eritematosas, que aumentavam de tamanho centrifugamente e desapareciam sem deixar vestígios, com duração de até 48 horas. Não havia histórico de picadas de artrópodes, contato com animais de estimação, viagens recentes ou uso de medicamentos. A biopsia de pele confirmou o diagnóstico de EAE. A paciente recebeu corticoides tópicos e orais – prednisona 40 mg/dia, além de combinação de três anti-histamínicos. A dose de prednisona foi reduzida gradualmente para 4 mg/dia ao longo de um mês. As lesões cutâneas desapareceram gradualmente e o escore do prurido diminuiu de 10/10 para 6/10. A prednisona foi suspensa após a remissão completa. A paciente apresentou surtos semelhantes ao longo de dois anos e, por fim, entrou em remissão.

Caso 2

Paciente do sexo masculino, de 61 anos, sem histórico médico anterior, apresentou erupção cutânea aguda, recorrente e intensamente pruriginosa no tronco e extremidades, que afetava sua qualidade de vida. O exame físico revelou envolvimento generalizado, poupando a face, genitália, mucosa oral, couro cabeludo, palmas das mãos e plantas dos pés. As lesões individuais tornaram-se confluentes, desenvolvendo-se em grandes placas eritematosas policíclicas. Os exames laboratoriais revelaram eosinofilia de 18% e IgE elevada (400 UI/mL). O paciente não respondeu aos corticosteroides tópicos nem às altas doses de anti-histamínicos. Prednisona tópica e oral (40 mg/dia) foi administrada posteriormente, com alívio dos sintomas, mas controle incompleto das lesões. Hidroxicloroquina (200 mg/dia) foi adicionada em seguida, com resultados semelhantes. Por fim, iniciou-se monoterapia com ciclosporina oral (3,5 mg/kg/dia) e, após duas semanas, a maioria das lesões desapareceu, com hiperpigmentação pós-inflamatória central significativa. A remissão completa das lesões cutâneas foi alcançada em quatro semanas (fig. 4); a ciclosporina foi gradualmente reduzida e descontinuada seis meses após o início do tratamento. Após um ano de seguimento, o paciente permaneceu sem recidivas.

Tabela 1 Dados clínicos

Caso nº	Idade anos/sexo	Doença concomitante	Tipo de lesões	Localização	Histologia	Exames de sangue	Tratamento	Duração	Recidiva
1	39 Feminino	Nenhuma	Pápulas urticariformes e placas anulares eritematosas	Tronco e extremidades	Edema dérmico. Infiltrado eosinofílico perivascular moderado, superficial e profundo	Normal	Prednisona + anti-histamínicos com boa resposta	2 anos	Sim
2	61/Masculino	Nenhuma	Pápulas urticariformes e placas anulares	Tronco e extremidades	Espongiose leve	Eosinofilia	Prednisona e hidroxycicloroquina foram ineficazes	6 meses	Não
3	67/Masculino	Eczema crônico Epilepsia Hipotireoidismo	Máculas e placas eritematosas	Tronco e extremidades	Infiltrado misto perivascular e intersticial com numerosos eosinófilos.	IgE 400 IU/mL	Ciclosporina (3,5 mg/kg/dia) com boa resposta.	2 meses	Não
					Espongiose, edema dérmico	Normal	Hiperpigmentação pós-inflamatória. Prednisona com boa resposta		
4	45/Feminino	Dermatite atópica Rinite alérgica ANA +	Placas eritematosas anulares	Tronco e abdome	Infiltrado misto perivascular e intersticial moderado com numerosos eosinófilos	Normal	Prednisona e anti-histamínicos	Após 6 meses, ainda continua	Sim

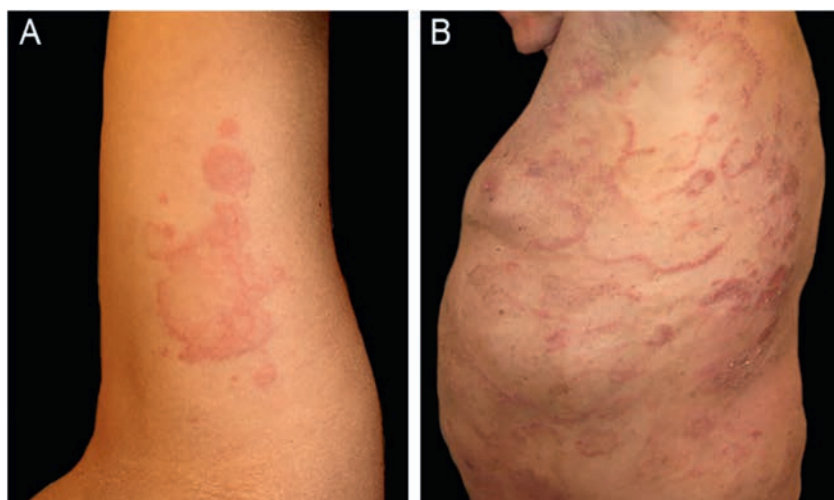


Figura 1 (A) Caso 1: Placas anulares com bordas eritematosas na axila direita e membro superior. (B) Caso 3: Máculas e placas eritematosas com o aspecto típico de eritema figurado no tronco.



Figura 2 (A–B) Caso 4: Placas anulares com cicatrização central e bordas eritematosas no tronco. (C) Caso 2: Pápulas urticariformes e placas eritematosas no tronco e extremidades.

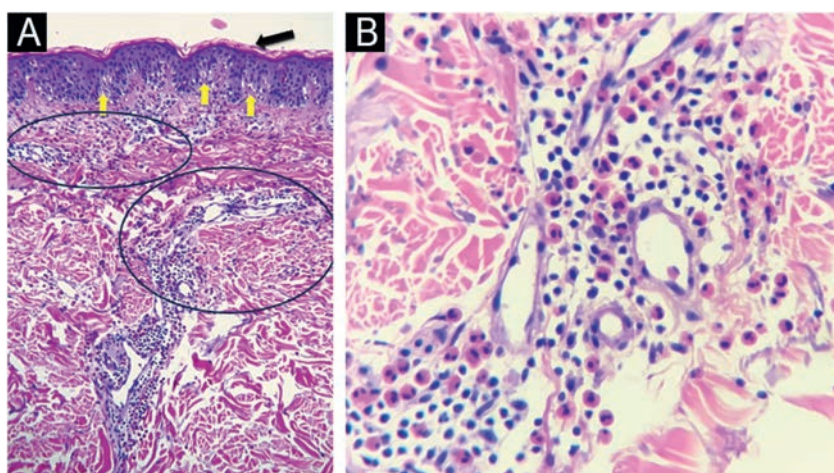


Figura 3 (A) Epiderme com ortoceratose (*seta preta*) e espongiose leve (*setas amarelas*). Derme com infiltrado inflamatório moderado de disposição perivascular e intersticial (*círculos*) (Hematoxilina & eosina, 100 ×). (B) Ampliação do infiltrado dérmico de disposição perivascular e intersticial, composto por linfócitos e numerosos eosinófilos (Hematoxilina & eosina, 400 ×).

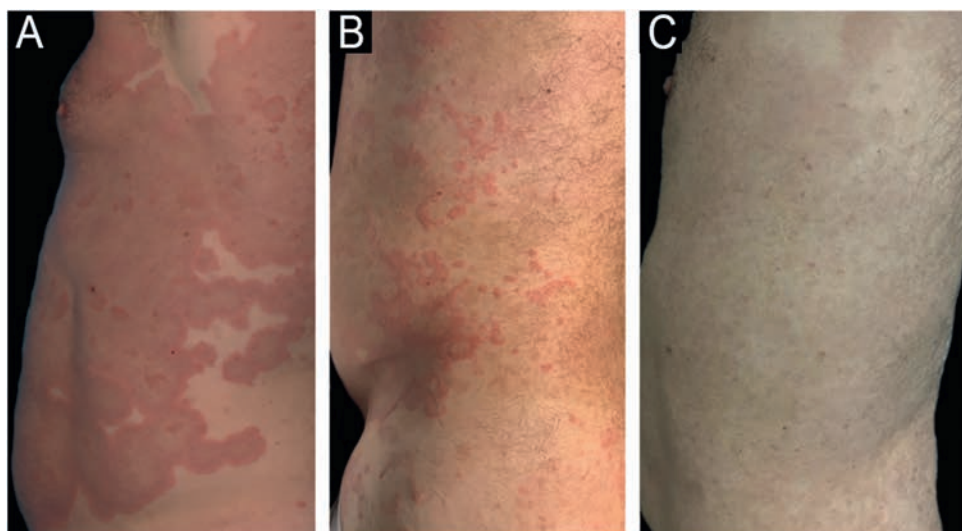


Figura 4 Caso 2: Pré e pós-tratamento. (A) Linha de base (ciclosporina 3,5 mg/kg/dia). (B) Nove dias de tratamento. (C) Remissão completa após quatro semanas de tratamento.

Caso 3

Paciente do sexo masculino, de 67 anos, com eczema crônico havia muitos anos, apresentou erupção pruriginosa de máculas e placas eritematosas. Ele vinha recebendo ácido valproico para epilepsia nos últimos 20 anos e levotiroxina para hipotireoidismo. A biopsia de pele confirmou o diagnóstico. O paciente iniciou o tratamento com prednisona – 40 mg/dia durante 40 dias, com boa resposta, reduzindo a dose para 40/20 mg em dias alternados e, em seguida, para 20 mg/dia por mais dois meses, até o desaparecimento das lesões.

Caso 4

Paciente do sexo feminino, de 45 anos, saudável, apresentou histórico de quatro meses de erupção cutânea pruriginosa intermitente no tronco e abdome. Como possível fator desencadeante, a paciente mencionou que a erupção cutânea começou após uma picada de abelha durante suas férias. Não havia histórico de exposição a animais de estimação ou uso de qualquer medicamento. Com exceção da dermatite atópica, rinite alérgica recorrente e anticorpo antinuclear (ANA) positivo em diluição de 1:320 com padrão nuclear pontilhado fino (AC-4), seu histórico médico pessoal e familiar era normal. A paciente recebeu prednisona oral 8 mg uma vez ao dia e a combinação de dois anti-histamínicos de segunda geração como terapia de manutenção. Essa combinação alcançou o controle do prurido com melhora das lesões. No entanto, ocorreram recidivas após a suspensão da terapia. Até o momento, o controle da doença não foi alcançado.

EAE é dermatose aguda, benigna e intensamente pruriginosa, caracterizada por placas eritematosas e edematosas recorrentes, anulares, arciformes, figuradas ou policíclicas, com padrão de crescimento centrífugo. As lesões geralmente surgem no tronco e nas extremidades, e a maioria das lesões individuais tende a desaparecer em 36 a 48

horas. A ausência de vesiculação e descamação residual a distingue de outras condições. Pelo menos 82 casos em adultos foram relatados na literatura, incluindo variantes atípicas com características vesicobolhosas ou localização palmoplantar^{3,4}. Embora autolimitada, as recidivas são características da doença. Em relação aos dois pacientes que apresentaram várias recidivas durante seguimento de dois anos, não foram encontradas alterações em seus exames laboratoriais ou outras possíveis explicações para esse curso.

A patogênese permanece obscura. As hipóteses atuais sugerem recrutamento de eosinófilos mediado por interleucina-5 (IL-5) em resposta a gatilhos desconhecidos, possivelmente estímulos alérgicos ou picadas de insetos, como suspeitado no Caso 4. Embora a eosinofilia seja ocasionalmente relatada, não é achado comum⁵.

A histopatologia tipicamente mostra envolvimento dérmico com infiltrado perivascular e intersticial com numerosos eosinófilos e alguns linfócitos sem granulomas ou vasculite. Figuras em chama, características da síndrome de Wells (SW), geralmente estão ausentes. Incontinência pigmentar e melanose basal podem levar à hiperpigmentação pós-inflamatória, como visto no Caso 2⁵.

O diagnóstico diferencial (tabela 2) inclui outras dermatoses anulares, como granuloma anular generalizado, eritema anular centrífugo, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, eritema multiforme, eritema *gyratum repens* e eritema migratório. As doenças eosinofílicas a serem consideradas incluem SW, penfigoide bolhoso, infecções parasitárias, picadas de artrópodes e vasculite eosinofílica¹.

Há um debate em curso sobre se o EAE é entidade separada ou variante da SW. Alguns autores propõem que o EAE representa forma crônica e resistente ao tratamento da SW, com taxas de recidiva mais elevadas. Entretanto, a ausência de figuras em chama, a falta de eosinofilia sanguínea e as características clínicas distintas apoiam a classificação do EAE como condição independente⁶.

Associações entre EAE e doenças sistêmicas, como tireoidite autoimune (Caso 3), diabetes *mellitus* e lúpus

Tabela 2 Diagnósticos diferenciais do eritema anular eosinofílico

Dermatose	Descrição clínica	Características histológicas
Granuloma anular generalizado	Pode ocorrer na infância e na idade adulta. Pápulas e placas eritematosas, não descamativas, assintomáticas ou ocasionalmente pruriginosas, com morfologia variável: anulares, arciformes e policíclicas. A etiologia é incerta. Pode estar associada a diabetes <i>mellitus</i> , doenças da tireoide, infecções (vírus da hepatite B/C, HIV), neoplasias malignas etc.	Padrão de granuloma em paliçada com degeneração focal de feixes de colágeno circundados por linfócitos, histiócitos e células gigantes, ou distribuição intersticial do infiltrado, na derme superior e média. Deposição abundante de mucina.
Eritema anular centrífugo	Geralmente começa na meia-idade com pápulas e placas eritematosas que aumentam centrifugamente, formando anéis e arcos com hipopigmentação central. Na parte interna da borda em avanço, observa-se fino colarete de escamas. Cada lesão dura de dias a meses. Acomete face, tronco e extremidades. Ocasionalmente, está associado a doença subjacente (infecções, neoplasias, etc.).	A epiderme frequentemente apresenta áreas de espongiose leve recobertas por paraceratose focal. Infiltrado linfocítico-histiocítico perivascular denso na derme superficial e profunda, sem eosinófilos.
Lúpus subagudo	Geralmente ocorre em adultos. Apresenta-se com placas papuloescamosas ou anulares eritematosas em áreas fotoexpostas. ANA + e Ro +	Dermatite de interface, edema, infiltrado linfocítico perivascular e perianexial. Imunofluorescência direta positiva.
Eritema <i>gyratum repens</i>	Placas descamativas persistentes, concêntricas, arqueadas ou policíclicas, quase sempre associadas a neoplasia maligna subjacente da mama, pulmão, estômago, bexiga ou próstata.	Histologicamente, apresenta um componente epidérmico (hiperceratose e paraceratose, espongiose focal) e um componente dérmico composto por leve infiltrado mononuclear perivascular.
Tinea corporis	Placas eritematosas anulares com descamação periférica e cicatrização central.	A microscopia direta com hidróxido de potássio e a cultura permitem o diagnóstico de infecção fúngica superficial.
Síndrome de Wells	Clinicamente, caracteriza-se por queimação prodromica, edema doloroso e endurecimento periférico. A descrição clássica é de placa semelhante à celulite, mas seu polimorfismo clínico com lesões eritematosas anulares e figuradas também já foi descrito. As lesões geralmente se resolvem em poucas semanas, deixando endurecimento acinzentado semelhante ao da morfeia. O curso recorrente e a cura espontânea após meses ou anos são características comuns a ambas as entidades.	Edema dérmico papilar proeminente e infiltrado intersticial, principalmente eosinófilo, são distribuídos difusamente e podem estar localizados na derme superficial, média e/ou profunda, estendendo-se até o tecido subcutâneo. Figuras em chama típicas, constituídas por fibras de colágeno degeneradas, são resultado do depósito da principal proteína básica do eosinófilo.
Eritema <i>gyratum</i> atrófico	Ocorre em recém-nascidos como erupção generalizada de placas eritematosas que evoluem para atrofia e hipopigmentação.	Observam-se atrofia epidérmica, edema dérmico e infiltrado de células mononucleares. A imunofluorescência direta revela depósitos granulares de IgG, C3 e C4 na junção dermoepidérmica e ao redor dos capilares superficiais.
Eritema multiforme	Pode ocorrer em qualquer idade, apresentando-se como pápulas distribuídas simetricamente, placas anulares e lesões em alvo, tipicamente fixas por um período mínimo de sete dias.	Dermatite de interface caracterizada por danos às células basais da epiderme, que pode se manifestar por morte celular e/ou alteração vacuolar basal, e distribuição liquenoide de células inflamatórias obscurecendo a interface dermoepidérmica.
Eritema crônico migratório	Frequentemente, há histórico de picada de artrópode e consequente formação de um ponto central. A placa não escamosa, em geral única, expande-se centrifugamente como um anel urticariforme vermelho-azulado ao longo de várias semanas ou meses.	Observa-se infiltrado dérmico mononuclear perianexial e perivascular.
Urticária	Pápulas edematosas que rapidamente se transformam em placas grandes e irregulares, intensamente pruriginosas. Cada lesão dura no máximo 6 horas e surge em locais diferentes.	Edema e infiltrado inflamatório perivascular esparsos na derme superior.
Eritema anular da infância	Lesões pruriginosas anulares e figuradas com início precoce (antes de 1 ano de idade) e resolução espontânea no tronco e extremidades. Sem pródromos. Poupa a face, genitália, palmas das mãos e plantas dos pés. Na maioria dos casos, não há eosinofilia. Recorrente, crônica, com surtos.	Infiltrado mononuclear perivascular com poucos eosinófilos; imunofluorescência direta negativa; ausência de mucina, "figuras em chama", vasculite ou granulomas.

eritematoso sistêmico, foram descritas. El-Khalawany et al. observaram que o controle das comorbidades sistêmicas pode contribuir para períodos de remissão mais longos e redução da recorrência⁷.

O tratamento deve ser individualizado com base na gravidade dos sintomas, extensão da lesão e condições associadas. As opções terapêuticas incluem corticosteroides tópicos e sistêmicos (0,5–1 mg/kg/dia), minociclina ou doxiciclina oral, hidroxicloroquina (200–400 mg/dia), dapsona (50–100 mg/dia), ciclosporina em baixa dose, metotrexato e anti-histamínicos, isoladamente ou em combinação. A melhora clínica geralmente ocorre dentro de duas a seis semanas. No entanto, as recidivas após a descontinuação do medicamento são frequentes. Um caso na literatura relatou o uso bem-sucedido de UVB de banda estreita em um paciente resistente a corticosteroides e hidroxicloroquina, alcançando remissão de longo prazo^{8,9}.

Relatos recentes também descreveram o tratamento bem-sucedido de casos refratários com agentes biológicos como dupilumabe, mepolizumabe, benralizumabe e o inibidor de JAK baricitinibe, embora estes permaneçam *off-label* e sejam baseados em casos isolados¹⁰.

Propõe-se que o EAE seja entidade clínica distinta, caracterizada por placas anulares, pruriginosas e policíclicas. Essa apresentação difere das lesões mais edematosas, semelhantes à celulite, da SW, que comumente exibem eosinofilia periférica e figuras em chama na histologia. A biopsia de pele continua sendo essencial para o diagnóstico. Embora as respostas terapêuticas sejam geralmente favoráveis, as recidivas são comuns. Mais estudos são necessários para esclarecer sua patogênese, classificação e manejo ideal em longo prazo.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Emilia N. Cohen Sabban: Obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

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

Rosario Peralta: Revisão crítica do manuscrito; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Gabriel Salerni: Participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito.

Fernando Stengel: Revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Yolanda Gilaberte: Elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Esteban Maronna: Obtenção, análise e interpretação dos dados; aprovação da versão final do manuscrito.

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.

Editor

Sílvio Alencar Marques.

Referências

- Peterson AO Jr, Jarratt M. Annular erythema of infancy. Arch Dermatol. 1981;117:145–8.
- Kahofer P, Grabmaier E, Aberer E. Treatment of eosinophilic annular erythema with chloroquine. Acta Derm Venereol. 2000;80:70–1.
- Koh YP, Tey HL. Bullous eosinophilic annular erythema. Dermatol Online J. 2021;27.
- Lee HS, Yang JY, Kim YC. Eosinophilic annular erythema localized to the palms and the soles. Ann Dermatol. 2016;28:769–71.
- Nakazato S, Fujita Y, Shinkuma S, Nomura T, Shimizu H. Eosinophilic annular erythema is clinically characterized by central pigmentation reflecting basal melanosis: a clinicopathological study of 10 cases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31:1916–23.
- Heras MO, Muñoz NP, Sancho MI, Millet PU. Eosinophilic annular erythema in adults: report of two cases and review of the literature. An Bras Dermatol. 2017;92:65–8.
- El-Khalawany M, Al-Mutairi N, Sultan M, Shaaban D. Eosinophilic annular erythema is a peculiar subtype in the spectrum of Wells syndrome: a multicentre long-term follow-up study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27:973–9.
- 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.
- Maurelli M, Colato C, Gisondi P, Girolomoni G. Eosinophilic annular erythema successfully treated with cyclosporine. Ital J Dermatol Venerol. 2023;158:158–60.
- Hendricks AJ, Yosipovitch G, Shi VY. Dupilumab use in dermatologic conditions beyond atopic dermatitis – a systematic review. J Dermatolog Treat. 2021;32:19–28.

Emilia N. Cohen Sabban ^a, Horacio A. Cabo ^b, Rosario Peralta ^{a,*}, Gabriel Salerni ^c, Fernando Stengel ^d, Yolanda Gilaberte ^e e Esteban Maronna ^f

^a Departamento de Dermatologia, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^b Departamento de Dermatologia, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^c Hospital Provincial del Centenario de Rosario, Universidad Nacional de Rosario, Santa Fé, Argentina

^d Consultório Particular, Buenos Aires, Argentina

^e Departamento de Dermatologia, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Hospital Universitario Miguel Servet, University of Zaragoza, Zaragoza, Espanha

^f Laboratório de Patologia, Sanatorio Mater Dei, Buenos Aires, Argentina

* Autor para correspondência.

E-mail: rosarioperalta@yahoo.com (R. Peralta).

Recebido em 24 de julho de 2025; aceito em 15 de setembro de 2025



CARTA – INVESTIGAÇÃO

Morbimortalidade dos esteroides sistêmicos: analisando seu uso no penfigoide bolhoso^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Penfigoide bolhoso (PB) é a doença bolhosa autoimune mais comum. Os corticosteroides tópicos de alta potência são aceitos como tratamento de primeira linha para PB^{1,2}. Entretanto, em virtude da natureza crônica da doença, que muitas vezes é caracterizada por múltiplas recidivas, ou em casos moderados a graves/extensos, quando as terapias tópicas podem ser insuficientes, o tratamento sistêmico geralmente é necessário para alcançar o controle da doença. Os esteroides sistêmicos são normalmente prescritos após a falha das estratégias tópicas^{1,2} e são considerados tratamento de segunda linha de acordo com a maioria das diretrizes para PB (doses de 0,5 a 1 mg/kg/dia de prednisona)^{1,2}. Estima-se que os esteroides sistêmicos sejam usados em 70% a 80% dos pacientes com PB³.

No entanto, seu uso tem sido classicamente associado a maior mortalidade e a risco aumentado de efeitos colaterais, particularmente em pacientes idosos, que representam a maioria dos casos de PB^{3,4}. O objetivo deste estudo foi analisar o manejo do PB no contexto analisado, com foco específico nos desfechos de pacientes tratados com corticosteroides sistêmicos.

Foi realizado estudo observacional retrospectivo, incluindo todos os pacientes diagnosticados com PB atendidos no presente departamento entre o ano 2000 e o primeiro semestre de 2020. O diagnóstico de PB foi estabelecido com base nos critérios diagnósticos atualizados¹. Todos os casos incluídos apresentavam, pelo menos, três dos quatro critérios: clínico, histopatológico, sorológico (incluindo imunofluorescência indireta [IFI] e/ou ensaio imunoenzimático [ELISA] e imunofluorescência direta [IFD]). As

características epidemiológicas (incluindo comorbidades presentes no momento do diagnóstico do PB – doenças neurológicas, neoplásicas e diabetes *mellitus* tipo 2), clínicas, imunológicas, histopatológicas e terapêuticas de todos os pacientes foram registradas, incluindo dose, duração, linhas de tratamento, tratamento definitivo, necessidade de hospitalização e quaisquer eventos adversos, se presentes.

Os anticorpos IgG anti-BP180 detectados foram direcionados contra o domínio não colagenoso 16A (NC16A) pelo ensaio ELISA BP180-NC16A.

Ele foi incluído em *kit* ELISA disponível comercialmente, que inclui a detecção de autoanticorpos IgG contra desmogleína 1, desmogleína 3, BP180 e colágeno tipo VII. A detecção de autoanticorpos BP180 de comprimento total não foi realizada.

As variáveis categóricas foram expressas como número total com porcentagens, e as variáveis contínuas foram expressas como médias, com desvio padrão em distribuições simétricas ou medianas e intervalos interquartis em variáveis assimétricas. Dados demográficos, clínicos, características histopatológicas e sorológicas foram comparadas entre os grupos de pacientes falecidos e não falecidos, utilizando o teste do Qui-quadrado (ou o teste exato de Fisher, quando necessário) ou o teste *t* de Student (ou o teste U de Mann-Whitney/teste W de Wilcoxon, quando necessário). O teste F bilateral foi utilizado para o teste de igualdade de variâncias. A análise estatística foi realizada com o Stata (versão 16, Statacorp, College Station, Texas, EUA).

Foram incluídos 257 pacientes; 154 eram do sexo masculino (59,9%), com idade média global ($\pm$ DP) ao diagnóstico de 80,5 anos ($\pm$ 10,4). Em relação às comorbidades, diabetes *mellitus* tipo 2 estava presente em 106 casos (41,2%), e doenças neurológicas e oncológicas em 102 (39,7%) e 47 (18,3%) pacientes, respectivamente.

O PB foi classificado em quatro grupos, dependendo da área de superfície corporal (ASC) afetada: generalizado ($>$ 50% ASC) em 81 pacientes (31,5%); tronco e extremidades ($<$ 50%, afetando extremidades e tronco) em 122 (47,5%), tronco ($<$ 50%, afetando apenas o tronco) em 13 (5,1%), extremidades ($<$ 50%, afetando apenas as extremidades) em 39 (15,2%) e “outros” (quando não correspondiam aos critérios anteriores) em dois casos (0,8%). Envolvimento do couro cabeludo e das mucosas estava presente em 22 e 16 pacientes, respectivamente. Em virtude da informação incompleta nos prontuários clínicos, não foi possível avaliar a presença de fenótipos inflamatórios *versus* não inflamató-

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501266>

☆ Como citar este artigo: Nieto-Benito LM, Suárez-Fernández R. The morbidity of systemic steroids: analyzing its use in bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol.* 2026;101:501266.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Espanha.

Tabela 1 Características terapêuticas e de manejo dos pacientes com PB incluídos no estudo

Tratamento	N = 257 n (%)	Tratamento definitivo, n (%) N = 257	Tratamento definitivo, n (%) N = total de pacientes que o receberam
Corticosteroide tópico	257 (100)	41 (16)	41 (16)
Corticosteroide sistêmico (prednisona)	209 (81,3)	125 (48,6)	125 (59,8)
< 0,5 mg/kg/dia	178 (69,2)		
> 0,5 mg/kg/dia	28 (10,9)		
Azatioprina	63 (24,5)	50 (19,5)	50 (79,4)
Tetraciclina	29 (11,3)	12 (4,7)	12 (41,4)
Associado à nicotinamida	19 (7,4)	8 (3,1)	8 (42,1)
Metotrexato	21 (8,2)	16 (6,2)	16 (76,2)
Dapsona	11 (4,3)	7 (2,7)	7 (63,6)
Rituximabe			
Duração do tratamento com corticosteroides sistêmicos (prednisona; meses)			
Média (±DP)	6,33 ± 1,77		
25-p75)	6 (3-9)		
Número de linhas de tratamento empregadas para alcançar o controle da doença [N = 257, n (%)]			
1	41 (16)		
2	127 (49,4)		
3	69 (26,8)		
4	14 (5,4)		
5	3 (1,2)		
,2)			
Número de crises/recorrências [N = 257, n (%)]			
0	198 (77)		
1	46 (17,9)		
2	9 (3,5)		
3	3 (1,2)		
4	1 (0,4)		
Hospitalização [N = 257 n (%)]			
Sim	93 (36,2)		
Não	164 (63,8)		
Tempo de hospitalização (dias)			
Média ± DP	5,91 ± 9,66		
Mediana (p25-p75)	5 (2-9)		

O tratamento definitivo foi definido como a estratégia terapêutica que levou à remissão completa. As porcentagens na segunda coluna referem-se à coorte global do estudo (n = 257); na terceira coluna, foram considerados apenas os pacientes que receberam o tratamento referido.

rios ou calcular quaisquer escores de gravidade da doença (BPDAI ou IGA).

Todas as biópsias de pele mostraram bolha subepidérmica com infiltrado inflamatório eosinofílico e, exceto em 11 pacientes (4,3%), a IFD revelou padrões de imunofluorescência compatíveis com PB. Em termos de sorologia, os anticorpos anti-BP180 foram positivos (> 20 U/mL) em todos os casos em que esses autoanticorpos foram testados (170 pacientes; 66,1%); a concentração média (±DP) foi de 49,13 (±53,63).

Dos 257 pacientes com PB estudados, todos receberam tratamento tópico; 41 (16%) alcançaram remissão completa após o uso de corticosteroides tópicos de alta/muito alta potência como tratamento de primeira linha. Corticosteroides sistêmicos foram prescritos em 209 casos. Em 125 pacientes (48,6%) da coorte do estudo, os corticosteroides sistêmicos (com ou sem tratamento tópico) foram o tratamento definitivo.

No entanto, 91 pacientes necessitaram de intervenções adicionais para controlar a doença. Em 234 casos (92,3%), a remissão foi alcançada com três ou menos linhas de tratamento. Entre aqueles que receberam tratamento com esteroides sistêmicos, em 85,1% dos casos foram prescritas doses inferiores a 0,5 mg/kg/dia (0,3–0,4 mg/kg/dia). A duração média do tratamento com esteroides foi de 6,33 (±1,77 DP) meses (tabela 1). Nenhum dos pacientes foi tratado com plasmáfereze, imunoglobulina intravenosa ou pulsoterapia com esteroides.

Ao final do período do estudo, 155 casos de PB haviam falecido. Não houve diferenças significantes em termos de idade, sexo, comorbidades neoplásicas ou ASC entre os pacientes falecidos e os não falecidos (tabela 2).

No entanto, as comorbidades neurológicas foram significativamente mais comuns no grupo de pacientes com PB que faleceram (50,3% vs. 23,5%, p = 0,000; tabela 2). Nenhuma

Tabela 2 Análise dos dados demográficos, comorbidades, resultados sorológicos, terapêuticos e de hospitalização em pacientes com PB que faleceram e que não faleceram, incluídos no estudo

	Falecidos N = 155, n (%)	Não falecidos N = 102, n (%)	p
Média de idade ($\pm$DP; anos)	83,78 ($\pm$ 8,25)	85,48 ($\pm$ 11,39)	0,378
Sexo			0,284
Feminino	58 (37,4)	45 (44,1)	
Masculino	97 (62,6)	57 (55,9)	
Comorbidades neurológicas			0,000
Demência senil	22 (14,2)	4 (3,9)	
Doença de Alzheimer	19 (12,3)	7 (6,9)	
Demência vascular	18 (11,6)	8 (7,8)	
Doença de Parkinson	14 (9)	3 (2,9)	
Esclerose lateral amiotrófica	3 (1,9)	0	
Esclerose múltipla	0	2 (2)	
Demência por corpos de Lewy	2 (1,3)	0	
Comorbidades neoplásicas	29 (18,7)	18 (17,6)	0,839
Diabetes mellitus tipo 2	62 (40)	44 (43,1)	0,617
Área de superfície corporal (ASC)			0,532
Generalizado (> 50%)	49 (31,5)	32 (31,4)	
Tronco e extremidades (< 50%)	77 (49,6)	45 (44,1)	
Tronco (< 50%)	6 (3,8)	7 (6,8)	
Extremidades(< 50%)	22 (14,1)	17 (16,7)	
Outro	1 (1)	1 (1)	
Anticorpos anti-BP180			
Número de pacientes testados	102 (65,8)	78 (76,5)	0,358
Positividade (> 20 U/mL)	56 (36,1)	59 (57,8)	0,692
Título médio ($\pm$ DP; U/mL)	50,95 ($\pm$ 49,32)	41,93 ($\pm$ 56,48)	0,050
Tratamento definitivo			
Corticosteroides tópicos	155 (100)	102 (100)	-
Corticosteroides sistêmicos (prednisona)	130 (83,9)	79 (68,6)	0,196
Doses de esteroides sistêmicos			0,118
< 0,5 mg/kg/dia	108 (69,7)	72 (70,6)	
> 0,5 mg/kg/dia	22 (14,2)	7 (6,9)	
Duração do tratamento com corticosteroides sistêmicos (meses)			0,235
Média ($\pm$ DP)	7,45 ($\pm$ 1,03)	6,02 ($\pm$ 2,41)	
Mediana (p25-p75)	6 (3-9)	6 (3-9)	
Doses cumulativas médias de esteroides (mg/tratamento/paciente)	5369,54	4912,41	0,156
Azatioprina	34 (21,9)	29 (28,4)	0,236
Metotrexato	5 (3,2)	16 (15,7)	NS
Dapsone	1 (0,6)	10 (9,8)	NS
Tetraciclina [+ nicotinamida]	14 (9) [11 (7,1)]	15 (14,7) [8 (7,8)]	0,160
Hospitalização			
Necessidade de hospitalização	62 (40)	31 (30,4)	0,117
Tempo de hospitalização (dias) [média ($\pm$ DP)]	5,58 ($\pm$ 8,74)	6,47 ($\pm$ 11,09)	0,891

doença neurológica específica, incluindo demência vascular, foi mais prevalente no grupo de falecidos.

Embora não tenham sido encontradas diferenças na taxa de detecção de autoanticorpos anti-BP180, a concentração desses anticorpos foi maior no grupo de pacientes que faleceram ao final do estudo ($p=0,050$; tabela 2).

Em relação aos desfechos terapêuticos, não houve diferenças significantes no tratamento definitivo, nas doses de esteroides, nas doses cumulativas de esteroides ou na necessidade de hospitalização (tabela 2).

Além disso, doses mais elevadas de esteroides (> 0,5 mg/kg/dia) não foram associadas a pior prog-

nóstico em termos de tempo de sobrevida (do diagnóstico de PB ao óbito) em comparação com doses mais baixas (mediana de sobrevida: cinco anos [IC 95% 3,43–6,58] para doses mais elevadas vs. seis anos [IC 95% 4,04–7,96] para doses mais baixas). O tempo médio de sobrevida para outros tratamentos sistêmicos diferentes de corticosteroides sistêmicos foi de cinco anos (IC 95% 3,02–6,98). Não foram observados eventos adversos diretamente relacionados a esteroides sistêmicos.

Tradicionalmente, os corticosteroides sistêmicos têm sido associados a maior mortalidade e aumento dos efeitos colaterais, especialmente quando empregados em

altas doses (1 mg/kg/dia)^{5,6}. Em geral, recomenda-se que seu uso seja limitado a pacientes mais jovens, com escores elevados de BPDAL e altas concentrações de anticorpos antiBP180 NC16A⁴⁻⁶. Doses mais baixas (0,1–0,2 mg/kg) também foram associadas a maior risco de recidiva^{3,4}.

No entanto, em concordância com os presentes achados, vários estudos não relataram aumento na mortalidade em pacientes tratados com esteroides sistêmicos^{3,4,7,8}. Ao investigar se o início precoce da terapia poupadora de corticosteroides em pacientes com PB resultou em melhores desfechos do que o início tardio ou a ausência de terapia poupadora, a taxa de complicações e a mortalidade em um ano não diferiram significativamente entre as estratégias terapêuticas⁷.

Além disso, a mortalidade em pacientes com PB tem sido associada a idades mais avançadas, presença de multimorbidade, maior concentração de anticorpos anti-BP180 e anti-BP230, maior atividade da doença e níveis mais elevados de inflamação sistêmica^{3,8-10}.

Em conclusão, os corticosteroides sistêmicos, apesar de sua associação clássica com aumento da mortalidade, podem não necessariamente elevar esse risco. Doses inferiores a 0,5 mg/kg/dia de prednisona parecem suficientes para controlar as lesões cutâneas em número significativo de pacientes, minimizando a morbidade em pacientes com PB. A idade avançada da maioria dos pacientes com PB complica os esforços para melhorar a qualidade de vida e prevenir recorrências quando medicamentos imunossupressores são necessários. Embora o tratamento deva sempre equilibrar benefícios e riscos, os pacientes com PB devem ser tratados adequadamente e a terapêutica deve ser adaptada à gravidade da doença, a fim de reduzir a inflamação sistêmica e evitar desfechos desfavoráveis.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Lula María Nieto Benito: Concepção e planejamento do estudo; obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica de conteúdo intelectual importante; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Ricardo Suárez Fernández: Concepção e planejamento do estudo; aprovação da versão final do manuscrito.

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.

Editor

Hiram Larangeira de Almeida Jr.

Referências

1. Borradori L, Van Beek N, Feliciani C, Tedbirt B, Antiga E, Bergman R, et al. Updated S2K guidelines for the management of bullous pemphigoid initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:1689–704.
2. Patel MP, Jones VA, Murray TN, Amber KT. A review comparing international guidelines for the management of bullous pemphigoid, pemphigoid gestationis, mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21:557–65.
3. Hébert V, Bastos S, Drenovska K, Meijer J, Ingen-Housz-Oro S, Bedane C, et al. International multicentre observational study to assess the efficacy and safety of 0.5 mg kg⁻¹ per day starting dose of oral corticosteroids to treat bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2021;185:1232–9.
4. Ujiie I, Iwata H, Yoshimoto N, Izumi K, Shimizu H, Ujiie H. Clinical characteristics and outcomes of bullous pemphigoid patients with versus without oral prednisolone treatment. *J Dermatol*. 2021;48:502–10.
5. Chessa MA, Filippi F, Iommi M, Patrizi A, Malosso M, Pepe F, et al. Mortality of patients with bullous pemphigoid in Italy: a retrospective study of a monocentric experience. *Ital J Dermatol Venerol*. 2022;157:55–61.
6. Kridin K, Bieber K, Vorobyev A, Moderegger EL, Hernandez G, Schmidt E, et al. Risk of death, major adverse cardiac events and relapse in patients with bullous pemphigoid treated with systemic or topical corticosteroids. *Br J Dermatol*. 2024;191:539–47.
7. Fenne IJ, Oftebro GA, Vestergaard C, Frolunde AS, Bech R. Effect of early initiation of steroid-sparing drugs in patients with bullous pemphigoid. *Front Immunol*. 2023;14:1176284.
8. Bardazzi F, Filippi F, Chessa MA, Iommi M, Loi C, Campanati A, et al. Mortality and prognostic factors in patients with bullous pemphigoid: a retrospective multicenter Italian study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:2473–81.
9. Monshi B, Gulz L, Piringer B, Wiala A, Kivaranovic D, Schmidt M, et al. AntiBP-180 autoantibody levels at diagnosis correlate with 1-year mortality rates in patients with bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:1583–9.
10. Liang G, Quian H, Sun C, Zhang H, Li Z, Li S, et al. Dupilumab, corticosteroids and their combination for the treatment of bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol*. 2025;100:243–52.

Lula María Nieto-Benito ^{a,*}
e Ricardo Suárez-Fernández ^b

^a Departamento de Dermatologia, Hospital Central de la Defensa Gomez Ulla, Madrid, Espanha

^b Departamento de Dermatologia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Espanha

* Autor para correspondência.

E-mail: lula.m.nieto@gmail.com (L. María Nieto-Benito).

Recebido em 19 de junho de 2025; aceito em 26 de julho de 2025



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE DERMATOLOGIA

Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br



CARTA – INVESTIGAÇÃO

Experiência clínica com deucravacitinibe em pacientes com psoríase: a perspectiva chilena^{☆,☆}



Prezado Editor,

Apresentamos os resultados de um estudo observacional multicêntrico que avaliou a eficácia e a segurança do deucravacitinibe (Sotyktu[®]) em uma coorte de pacientes chilenos com psoríase em placas moderada a grave. A psoríase afeta aproximadamente 1,1% da população chilena, com incidência de 22 por 100.000 habitantes, o que destaca a necessidade de documentar o desempenho de novas terapias na prática clínica.

De julho de 2023 a agosto de 2024, 24 adultos foram recrutados em quatro centros de dermatologia em Santiago. O deucravacitinibe foi prescrito na dose de 6 mg por via oral, uma vez ao dia. A gravidade da doença foi avaliada pelo *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) pela Área de Superfície Corporal (ASC), e a qualidade de vida pelo *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). As avaliações foram realizadas na linha de base e aos três, seis e 12 meses. Os eventos adversos (EAs) foram resumidos descritivamente com o *software* R (v 4.3.2).

Dezessete participantes eram do sexo masculino; a média de idade $\pm$ DP foi de $38,5 \pm 9,3$ anos, e a duração média da doença era de $16,1 \pm 11,99$ anos. Quinze pacientes apresentavam pelo menos uma comorbidade e a maioria havia recebido metotrexato e/ou biológicos anteriormente. O PASI médio basal foi de $18 \pm 12,4$; a ASC média foi de $15 \pm 0,13\%$ e o DLQI médio ($n = 16$) foi de $24 \pm 3,75$ (tabela 1).

No terceiro mês ($n = 21$), PASI-75, PASI-90 e PASI < 3 foram alcançados por 33,3%, 9,5% e 23,8% dos pacientes, respecti-

Tabela 1 Características basais de pacientes com psoríase tratados com deucravacitinibe. ($n = 24$)

i. Dados demográficos	
Sexo masculino, n (%)	17 (70,83%)
Idade (anos) ^a	$38,58 \pm 10,56$
Idade de início da psoríase (anos) ^a	$22,91 \pm 14,25$
Duração da psoríase (anos) ^a	$16,10 \pm 11,99$
ii. Índices clínicos	
PASI Total ^a	$18,03 \pm 12,44$
ASC (%) ^a	$15 \pm 0,13$
DLQI ^a	$24,06 \pm 3,75$
iii. Comorbidades	
Total de comorbidades (n)	15
Obesidade	2
Hipertensão	3
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	3
Artrite psoriásica	1
Transtorno de humor	5
Outro	9
Sem comorbidades	
iv. Tratamentos anteriores	
Total de tratamentos anteriores (n)	24
Tratamentos tópicos	20
Metotrexato	12
Fototerapia	14
Anti-IL23	2
Anti-TNF α	1
Anti-IL17	1
Sem tratamento anterior	0

PASI, Psoriasis Area and Severity Index; DLQI, Dermatology Life Quality Index.

^a Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão.

vamente, com o DLQI caindo para 7,3. No sexto mês ($n = 21$), as proporções correspondentes foram de 70,8%, 38,1% e 57,1%; aos 12 meses ($n = 19$), elas foram de 78,9%, 31,6% e 78,9% (figura 1).

Os EAs relatados foram leves: erupção acneiforme ($n = 1$), infecções respiratórias superiores autolimitadas ($n = 2$) e cefaleia ($n = 1$). Um paciente interrompeu o tratamento em virtude de perda de eficácia.

Os testes z de duas proporções mostraram melhora significativa do terceiro ao sexto mês para todos os desfechos ($p < 0,05$). Nenhuma outra alteração significativa ocorreu entre o sexto e o décimo segundo mês, indicando um platô

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501264>

[☆] Como citar este artigo: Valenzuela Ahumada F, Contreras Aguilera J, Alcayaga de la Ribera F, Cabrera Moraga R, Lecaros Cornejo C. Real-world experience with deucravacitinib in psoriatic patients: the Chilean perspective. *An Bras Dermatol.* 2026;101:501264.

[☆] Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Universidade de Chile, Hospital das Clínicas da Universidad de los Andes, Clínica Alemana de Santiago, e dois consultórios particulares de Dermatologia em Santiago, Chile.

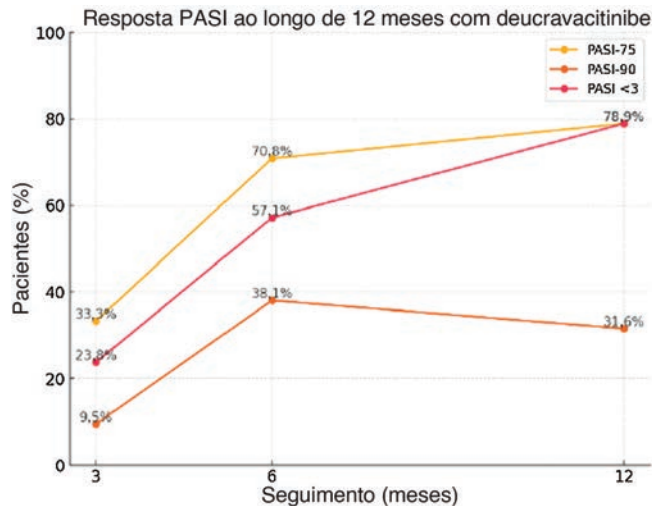


Figura 1 Evolução do PASI aos três, seis e 12 meses em pacientes tratados com Deucravacitinib: 21 pacientes estavam em seguimento aos três e seis meses, e 19 pacientes estavam em seguimento aos 12 meses.

clínico. Comparado ao terceiro mês, o PASI-75 ($p = 0,0038$) e o PASI < 3 ($p = 0,0005$) permaneceram significativamente mais altos no décimo segundo mês, enquanto o aumento no PASI-90, embora numericamente maior, não atingiu significância estatística convencional ($p = 0,081$).

O deucravacitinibe proporcionou benefício clínico rápido e duradouro com perfil de segurança favorável nesta coorte chilena da prática clínica, espelhando ou superando a eficácia relatada em estudos pivotais¹⁻³. As respostas superiores observadas podem refletir o uso permitido de terapia tópica concomitante. Os presentes resultados também estão alinhados com uma série japonesa recente, que relatou PASI-75 em 78,3% e PASI-90 em 52,2% dos pacientes na semana⁴ 16. A avaliação contínua até 12 meses é um ponto forte notável do presente estudo.

Esses dados apoiam o deucravacitinibe como opção eficaz de primeira linha para o tratamento da psoríase moderada a grave. Estudos de longo prazo e em maior escala são necessários para refinar seu lugar na terapia em populações latino-americanas e globais.

Contribuição dos autores

Fernando Valenzuela Ahumada: Conceitualização, planejamento do estudo, obtenção de dados, análise de dados e elaboração e redação e revisão do manuscrito.

Jorge Contreras Aguilera: Obtenção de dados, análise de dados e elaboração e redação e revisão do manuscrito.

Felipe Alcayaga de la Ribera: Obtenção de dados, análise de dados e elaboração e redação e revisão do manuscrito.

Raúl Cabrera Moraga: Obtenção de dados e revisão do manuscrito.

Cristóbal Lecaros Cornejo: Obtenção de dados e revisão do manuscrito.

Suporte financeiro

Nenhum.

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

Fernando Valenzuela atuou como consultor e/ou palestrante remunerado e/ou participou de ensaios clínicos patrocinados pela Pfizer Inc., AbbVie, Amgen, BMS, Janssen-Cilag, LEO, Lilly, Novartis e Sanofi.

Editor

Sílvio Alencar Marques.

Referências

1. Strober B, Thaçi D, Sofen H, Kircik L, Gordon KB, Foley P, et al. Treatment of plaque psoriasis with deucravacitinib (POETYK PSO-2 study): a plain language summary. *Immunotherapy*. 2023;15:787–97.
2. Armstrong AW, Warren RB, Zhong Y, Zhuo J, Cichewicz A, Kadambi A, et al. Short-, mid-, and long-term efficacy of deucravacitinib versus biologics and nonbiologics for plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13:2839–57.
3. Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, Papp KA, Strober B, Thaçi D, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88:29–39.
4. Hagino T, Saeki H, Fujimoto E, Kanda N. Effectiveness and safety of deucravacitinib treatment for moderate-to-severe psoriasis in real-world clinical practice in Japan. *J Dermatolog Treat*. 2024;35:2307489.

Fernando Valenzuela Ahumada ^{a,b},

Jorge Contreras Aguilera ^a,

Felipe Alcayaga de la Ribera ^{a,*},

Raúl Cabrera Moraga ^c e Cristóbal Lecaros Cornejo ^c

^a Departamento de Dermatología, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^b Departamento de Dermatología, Universidad de los Andes, Santiago, Chile

^c Departamento de Dermatología, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

* Autor para correspondência.

E-mail: falcayaga@ug.uchile.cl (F. Alcayaga de la Ribera).

Recebido em 15 de junho de 2025; aceito em 26 de agosto de 2025



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE DERMATOLOGIA

Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br



CARTAS - INVESTIGAÇÃO

Fatores de risco e desfechos cirúrgicos no carcinoma basocelular periocular tratado com cirurgia micrográfica de Mohs^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

O carcinoma basocelular (CBC) periocular representa desafio terapêutico em virtude de seu comportamento invasivo e da proximidade com estruturas anatômicas críticas. Poucos estudos avaliaram seus preditores de agressividade e recorrência tratados com cirurgia micrográfica de Mohs (CMM).

Foi realizada uma coorte retrospectiva, em um centro multidisciplinar brasileiro, por um único cirurgião (mantendo o mesmo padrão da técnica cirúrgica). Incluíram-se pacientes com CBC periocular tratados com CMM entre 2008 e 2018.

Coletaram-se dados de sexo, idade, localização tumoral, subtipo histológico agressivo (micronodular, esclerosante, infiltrativo e metatípico/basoescamoso) ou não agressivo (superficial, nodular), diâmetro tumoral ($> 10\text{ mm}$ ou $\leq 10\text{ mm}$), recidiva prévia à cirurgia de Mohs (RPCM), estágios da CMM, tipo de reconstrução, seguimento e recidiva pós-operatória. Casos com invasão perineural (dois) e radioterapia prévia (nenhum) foram excluídos por serem fatores de alto risco já consagrados, para homogeneização da amostra estatística e por serem poucos casos. Nos casos com subtipos mistos, considerou-se o mais agressivo. As reconstruções foram classificadas, com base em critérios não padronizados, como menores (fechamento primário, pequenos retalhos, cantotomia-cantólise), moderadas (retalho de Tenzel) e significantes (retalhos de Hughes ou Mustardé), de acordo com o tamanho do defeito e estruturas acometidas (até 25% a 30%, 30% a 60% e acima de 60% da margem palpebral, respectivamente). Para os casos sem

acometimento da margem palpebral, foram considerados significantes os que necessitaram do retalho de Mustardé, enquanto os demais foram considerados pequenos.

A análise estatística incluiu estatísticas descritivas, teste de Shapiro-Wilk, Wilcoxon, teste exato de Fisher e Kruskal-Wallis ($p < 0,05$). Modelos de regressão logística foram utilizados, com seleção de variáveis baseadas no cálculo do critério de informação de Akaike.

Foram incluídos 108 pacientes, 57,1% do sexo feminino, idade média de 66,3 anos ($\pm 15,1$; 27-91 anos). A pálpebra inferior foi o local mais afetado (55,5%) e canto medial (29,7%), consistentes com outros trabalhos da literatura de CMM nessa localização (51%).¹ Subtipos agressivos estavam presentes em 66,1%. Tumores com diâmetro $> 10\text{ mm}$ foram observados em 49,1%, e 8% apresentaram RPCM. Recidiva após a CMM ocorreu em 3,8% ($n=4$), com seguimento de 64,8 meses ($\pm 31,6$), similar a estudos prévios com recorrência de 3% a 3,3% em coortes semelhantes.^{2,3} A área tumoral média foi de 96 mm^2 , e a área final média foi de 398 mm^2 . As reconstruções foram menores (62%), moderadas (13%) e significantes (25%).

Mais estágios de CMM associaram-se a RPCM ($2,9 \pm 1,5$) vs. CBC primário ($2,0 \pm 1,1$) ($p=0,002$), diâmetro $> 10\text{ mm}$ ($2,6 \pm 1,4$) vs. $< 10\text{ mm}$ ($1,9 \pm 1,1$) ($p=0,007$), e histologia agressiva ($2,4 \pm 1,1$) vs. não agressiva ($2,0 \pm 1,5$) ($p=0,005$).

A tabela 1, por meio da regressão logística univariada, exemplifica que tumores $> 10\text{ mm}$ foram fortemente associados à histologia agressiva ($\text{OR}=7,33$; $p < 0,001$) e maior área de defeito ($\text{OR}=1,008$; $p < 0,001$). Tumores com RPCM apresentaram maior número de estágios ($\text{OR}=1,72$; $p=0,002$), maior área de defeito ($\text{OR}=1,008$; $p=0,001$) e mais reconstruções significantes ($\text{OR}=2,73$; $p=0,039$). Tumores com histologia agressiva exibiram maior chance de reconstruções complexas ($\text{OR}=4,53$; $p=0,006$).

A tabela 2 utilizando o modelo multivariado indicou que RPCM associou-se com maior área de defeito ($\text{OR}=1,002$; $p=0,001$) e reconstrução significativa ($\text{OR}=3,77$; $p=0,0177$), assim como estudos prévios que demonstraram que lesões previamente tratadas por cirurgia convencional, de forma inadequada, tendem apresentar comportamento crescimento subclínico aumentado/mais agressivo ao recorrer localmente.^{4,5} Tumores $> 10\text{ mm}$ associaram-se à RPCM ($\text{OR}=8,02$; $p=0,0148$), subtipo agressivo ($\text{OR}=8,41$; $p=0,0021$) e maior área de defeito ($\text{OR}=1,006$; $p=0,0017$). Histologia agressiva associou-se ao diâmetro $> 10\text{ mm}$ ($\text{OR}=6,92$; $p < 0,001$).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501281>

☆ Como citar este artigo: Tavares GT, Wainstein AJA, Gontijo JRV, Lage APD. Risk factors and surgical outcomes in periocular basal cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery. An Bras Dermatol. 2026;101:501281.

☆☆ Trabalho realizado no Instituto de Pós-Graduação, Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Tabela 1 Modelo de regressão logística univariado das variáveis associadas aos principais desfechos cirúrgicos no carcinoma basocelular periocular. Recidiva pré-cirurgia de Mohs (RPCM), razão de chances ou *odds ratio* (OR)

Desfecho	Variável	Valor-p	Razão de chances (OR)	Intervalo de confiança
Diâmetro > 10 mm	RPCM	< 0,001	5,875	2,413-15,635
	Estágios	0,008	1,575	1,142-2,256
	Área do defeito	< 0,001	1,008	1,005-1,012
	Histologia agressiva	< 0,001	7,333	3,093-18,848
	Reconstrução moderada	0,829	0,876	0,246-2,832
	Reconstrução significativa	< 0,001	6,938	2,494-22,807
	Diâmetro > 10 mm	< 0,001	5,875	2,413-15,635
	Estágios	0,002	1,721	1,236-2,485
	Área do defeito	0,001	1,008	1,005-1,012
	Histologia agressiva	0,158	1,873	0,8-4,623
RPCM	Reconstrução moderada	0,154	2,391	0,697-7,945
	Reconstrução significativa	0,039	2,732	1,05-7,169
	Diâmetro > 10 mm	< 0,001	7,333	3,093-18,848
	Estágios	0,072	1,364	0,988-1,954
	Área do defeito	0,066	1,001	1-1,002
	RPCM	0,158	1,873	0,8-4,623
	Reconstrução moderada	0,056	3,778	1,067-17,817
	Reconstrução significativa	0,06	4,533	1,636-14,815
	Diâmetro > 10 mm	< 0,001	7,333	3,093-18,848
	Estágios	0,072	1,364	0,988-1,954
Histologia agressiva	Área do defeito	0,066	1,001	1-1,002
	RPCM	0,158	1,873	0,8-4,623
	Reconstrução moderada	0,056	3,778	1,067-17,817
	Reconstrução significativa	0,06	4,533	1,636-14,815
	Diâmetro > 10 mm	< 0,001	7,333	3,093-18,848
	Estágios	0,072	1,364	0,988-1,954
	Área do defeito	0,066	1,001	1-1,002
	RPCM	0,158	1,873	0,8-4,623
	Reconstrução moderada	0,056	3,778	1,067-17,817
	Reconstrução significativa	0,06	4,533	1,636-14,815

Tabela 2 Regressão logística multivariada para os desfechos de diâmetro > 10 mm, recidiva prévia à cirurgia micrográfica de Mohs (RPCM) e subtipo histológico agressivo. Razão de chances ou *odds ratio* (OR)

Resultado	Variável	Razão de chances (OR)	Intervalo de confiança	Valor p
Diâmetro > 10 mm	Área do defeito	1,006	1,003-1,010	0,0017
	RPCM	8,023	1,688-52,422	0,0148
	Histologia agressiva	8,412	2,316-36,826	0,0021
RPCM	Área do defeito	1,002	1,001-1,004	0,0007
	Reconstrução significativa	3,765	1,256-11,510	0,0177
Histologia agressiva	Diâmetro > 10 mm	6,922	2,724-19,070	< 0,001
	Reconstrução moderada	4,944	1,271-24,944	0,0305

A distribuição anatômica e a taxa de cura (3,8%) após CMM estão alinhadas com a literatura, de 4,2% (n = 167); a pálpebra inferior e o canto medial são os locais mais frequentes.^{1-3,6-8} A análise descritiva inicial revelou associações entre maior número de estágios da CMM e tumores com histologia agressiva, diâmetro > 10 mm e RPCM, como descrito em estudos prévios.^{4,9}

A análise univariada reforçou que tumores maiores, histologia agressiva ou com RPCM exibem maior chance de crescimento subclínico e reconstruções complexas.

A análise multivariada confirmou esses achados; contudo, mostrou que tumores com RPCM, tumores > 10 mm tinham quase sete vezes mais chance de terem histologia agressiva. Embora modestas, as diferenças na área do defeito final foram estatisticamente significantes, destacando o impacto dessas características tumorais na extensão cirúrgica. Os achados sugerem que tumores maiores e com histologia agressiva exigem excisões mais amplas.

Reconstruções significantes foram associadas à RPCM (OR=3,76), sugerindo que tumores recidivados exigem abordagens mais complexas. No entanto, a complexidade reconstrutiva pode refletir a biologia/comportamento do tumor (tamanho, subtipo histológico), sem ser preditor

independente. Conforme mostrado acima, CBCs com RPCM tendem a subtipos agressivos e diâmetro > 10 mm.

Associação entre tamanho, RPCM e agressividade do tumor reafirmam a CMM como técnica preferencial nesses casos, tendo em vista a maior chance de crescimento subclínico.^{4,5,9} O controle de margens é crucial, especialmente onde a cirurgia convencional ainda é comum e o acesso à CMM limitado, reduzindo os riscos de tumor invasivo.^{2,3}

São limitações do estudo o desenho retrospectivo e uni-cêntrico, que podem limitar seus achados. Estudos maiores podem validar essas associações e apoiar o planejamento cirúrgico individualizado.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Glaysson Tassara Tavares: Redação do artigo; revisão crítica do conteúdo intelectual importante e aprovação final da versão final do manuscrito.

Alberto Julius Alves Wainstein: Redação do artigo; revisão crítica do conteúdo intelectual importante e aprovação final da versão final do manuscrito.

João Renato Vianna Gontijo: Redação do artigo; revisão crítica do conteúdo intelectual importante e aprovação final da versão final do manuscrito.

Ana Paula Drumond Lage: Redação do artigo; revisão crítica do conteúdo intelectual importante e aprovação final da versão final do manuscrito.

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.

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade

Referências

- Shi K, Wang L, Srivastava D, Nijhawan RI. Mohs micrographic surgery for periocular skin cancer: A single-institution experience. *Arch Dermatol Res.* 2023;315:1181–6.
- Weesie F, Naus NC, Vasilic D, Hollestein LM, van den Bos RR, Wakkee M. Recurrence of periocular basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma after Mohs micrographic surgery: A retrospective cohort study. *Br J Dermatol.* 2019;180:1176–82.
- O'Halloran L, Smith H, Vinciullo C. Periocular Mohs micrographic surgery in Western Australia 2009-2012: A single centre retrospective review and proposal for practice benchmarks. *Australas J Dermatol.* 2017;58:106–10.
- Fatigato G, Capitani S, Milani D, Grassilli S, Alameen AAM, Candi-ani M, et al. Risk factors associated with relapse of eyelid basal cell carcinoma: Results from a retrospective study of 142 patients. *Eur J Dermatol.* 2017;27:363–8.
- Moul DK, Chern PL, Shumaker PR, Zelac DE, Greenway HT. Mohs micrographic surgery for eyelid and periorbital skin cancer. *Int Ophthalmol Clin.* 2009;49:111–27.
- Sines DT, Polomsky M, Dutton JJ. Predicting the surgical margin of resection in periocular cutaneous neoplasms and the significance of reconstruction following Mohs micrographic surgery. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2016;32:284–91.
- Sin CW, Barua A, Cook A. Recurrence rates of periocular basal cell carcinoma following Mohs micrographic surgery: A retrospective study. *Int J Dermatol.* 2016;55:1044–7.
- Peirano D, Vargas S, Hidalgo L, Donoso F, Abusleme E, Sanhueza F, et al. Management of periocular keratinocyte carcinomas with Mohs micrographic surgery and predictors of complex reconstruction: A retrospective study. *An Bras Dermatol.* 2024;99:202–9.
- van Kester MS, Goeman JJ, Genders RE. Tissue-sparing properties of Mohs micrographic surgery for infiltrative basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:1700–3.

Glaysson Tassara Tavares ^{a,b,*},
 Alberto Julius Alves Wainstein ^a,
 João Renato Vianna Gontijo ^b
 e Ana Paula Drumond Lage ^a

^a Instituto de Pós-Graduação, Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Serviço de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: gtassara@terra.com.br (G.T. Tavares).

Recebido em 16 de junho de 2025; aceito em 10 de setembro de 2025



CARTAS - CASO CLÍNICO

Psoríase induzida por acitretina na doença de Darier tratadas com adalimumabe ☆☆☆



Prezado Editor,

A ocorrência simultânea de várias dermatoses no mesmo paciente representa desafio diagnóstico-terapêutico para o dermatologista. Embora a relação da psoríase com outras entidades seja amplamente conhecida, sua associação com a doença de Darier é rara.

O presente relato descreve o caso de paciente do sexo feminino, de 44 anos, com histórico de alergia a sulfonamidas, asma brônquica e doença de Darier-White (fig. 1) que iniciou tratamento com acitretina. O diagnóstico de doença de Darier-White foi confirmado, com histopatologia revelando acantólise com disceratose (numerosos grãos e corpos redondos), bem como paraceratose (fig. 2A). Após alguns meses, a paciente apresentou pápulas e placas eritemato-violáceas com descamação prateada nas extremidades. O exame histopatológico revelou hiperplasia epidérmica psoriasiforme, acantose regular, paraceratose e hipogranulose, bem como microabscessos de Munro-Sabouraud e pseudo-pústulas de Kogoj (fig. 2B), confirmando o diagnóstico de psoríase (fig. 3). O tratamento com metotrexato foi iniciado, controlando a psoríase, mas surtos recorrentes de pápulas ceratóticas acastanhadas no tronco tornaram necessária a manutenção da acitretina. Em virtude de resposta clínica insuficiente, o tratamento foi alterado para adalimumabe, resultando na remissão quase completa de ambas enfermidades (fig. 4). O adalimumabe foi iniciado utilizando a dose de indução padrão para psoríase (80 mg na primeira semana, seguidos de 40 mg por via subcutânea na semana seguinte). A paciente apresentou remissão das lesões após oito semanas de tratamento com dose de manutenção de 40 mg por via subcutânea uma vez por semana. O tratamento perma-

neceu eficaz durante o período subsequente de seguimento de cinco meses.

A doença de Darier (disceratose folicular) é genodermatose autossômica dominante associada a uma mutação do gene *ATP2A2*, que altera os níveis de cálcio intracelular¹. A prevalência estimada varia de 1:30.000 a 1:100.000². Ela se manifesta classicamente na infância ou adolescência como pápulas foliculares eritemato-acastanhadas e ceratóticas confluentes em áreas seborreicas e intertriginosas². A doença tem curso crônico com exacerbações em virtude de exposição solar, calor, fricção e infecções². A histologia mostra disceratose acantolítica característica². Sua associação com psoríase é excepcional na literatura, com dois casos publicados até o momento^{3,4}. O surgimento de psoríase após o início do tratamento com acitretina também é incomum.

A ligação fisiopatológica entre essas duas doenças tem sido objeto de diversas publicações. Foi descrito que pacientes com psoríase apresentam regulação negativa do gene *ATP2A2*⁵. Em ambas doenças, o estresse do retículo endoplasmático e a consequente resposta a proteínas mal dobradas estão envolvidos na patogênese³. Também foi observada expressão anormal de involucrina, proteína relacionada à diferenciação de queratinócitos⁶. O envolvimento do eixo Th17-23 foi demonstrado em pacientes com doença de Darier⁷. No entanto, essas possíveis associações patogênicas contrastam com os escassos relatos conjuntos de ambas as patologias.

Psoríase secundária à acitretina não está documentada na literatura. No presente caso, o algoritmo de Karch e Lasagna forneceu escore de 7, considerando causalidade provável. Foi descrito na literatura que esse retinoide pode piorar casos de psoríase prévia, inclusive induzindo formas eritrodérmicas⁸. Até o momento, foram relatados 217 casos de "psoríase" associados ao uso de acitretina no sistema EudraVigilance da European Medicines Agency (EMA)⁹. Entretanto, o histórico dos pacientes e se os casos estavam associados a outros medicamentos, como biológicos, são desconhecidos. Uma possível justificativa para essa reação poderia ser o efeito hiperproliferativo que a acitretina pode ter na pele saudável.

Curiosamente, a presente paciente apresentou bom controle da disceratose folicular apenas com adalimumabe. Esse último efeito foi demonstrado apenas para pênfigo benigno familiar. Apenas um caso de doença de Darier foi publicado, em um paciente com artrite reumatoide que não respondeu ao tratamento anti-TNF-alfa¹⁰.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501267>

☆ Como citar este artigo: Sánchez-Báez DJ, Mercader-Salvans J, Caldeira-Marques ML, Pestana-Eliche MM. Acitretin-induced psoriasis and Darier disease treated with adalimumab. *An Bras Dermatol*. 2026;101:501267.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, University Hospital of the Canary Islands, San Cristóbal de la Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Espanha.

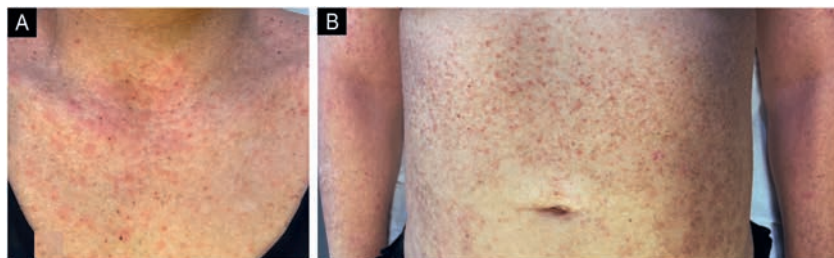


Figura 1 Pápulas eritematosas com crostas pré-esternais (A) e abdome (B). Achados clínicos compatíveis com a doença de Darier-White.

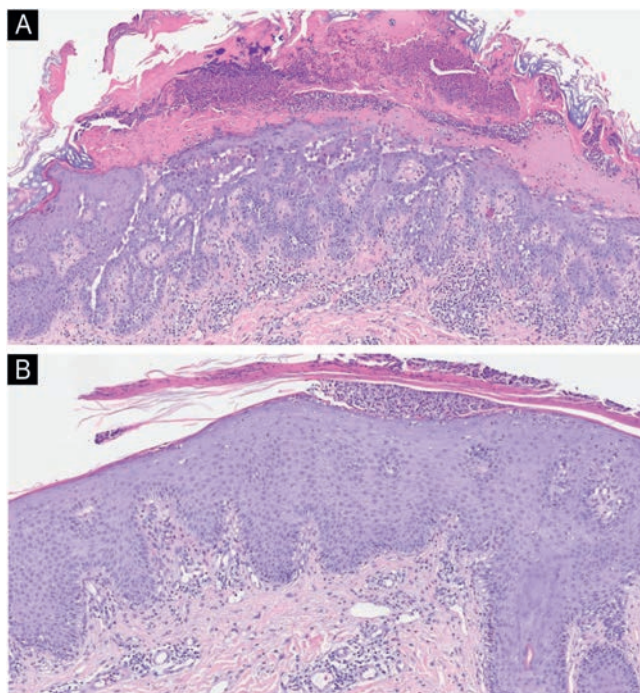


Figura 2 Imagens histológicas com cortes corados com Hematoxilina & eosina ($200\times$). (A) Acanbólise com disqueratose (numerosos grãos e corpos redondos), bem como paraceratose, achados sugestivos da doença de Darier. (B) Acanthose regular com hipogranulose e hiperqueratose paraceratótica, além de microabscesso de Munro, achados histológicos sugestivos de psoríase.

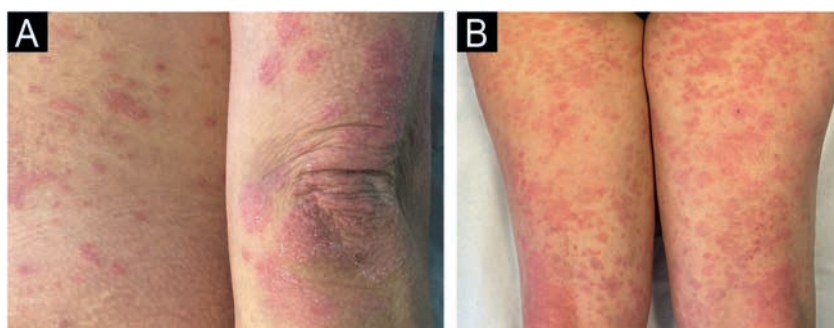


Figura 3 Placas eritematosas com descamação branco-prateada nos cotovelos (A) e na face posterior de ambos os membros inferiores (B) após o início do tratamento com acitretina. Achados morfológicos compatíveis com psoríase.

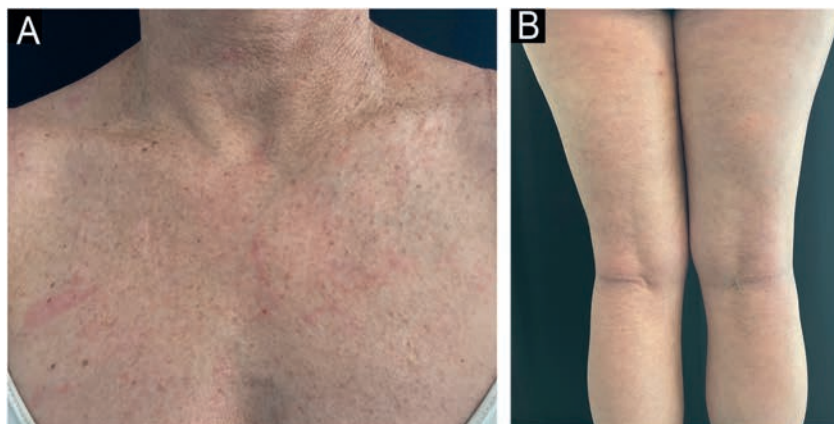


Figura 4 Resposta completa de ambas dermatoses após o início do tratamento com adalimumabe e a descontinuação da acitretina na semana 8 (A, região pré-esternal; B, pernas).

O desenvolvimento de psoríase em pacientes com doença de Darier é excepcional. Ambas doenças parecem apresentar fatores genéticos e imunológicos comuns em sua fisiopatologia, o que contrasta com os escassos relatos conjuntos. O adalimumabe pode desempenhar um papel no tratamento.

Contribuição dos autores

Daniel Javier Sánchez-Báez: Revisão da literatura médica, obtenção de imagens, elaboração e redação do manuscrito e edição de imagens com desenho de layout para publicação.

Júlia Mercader-Salvans: Supervisão e elaboração e redação do manuscrito.

María Luisa Santos e Silva Caldeira Marques: Supervisão e elaboração e redação do manuscrito.

María del Mar Pestana Eliche: Supervisão.

Suporte financeiro

Nenhum.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Hiram Larangeira de Almeida Jr.

Referências

1. Cooper SM, Burge SM. Darier's disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:97–105.

2. Schmieder SJ, Sathe NC, Rosario-Collazo JA. Darier Disease. *StatPearls*. 2023 [Acesso em 12 jan. 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519557/>.
3. Kang SY, Lee SY, Park JS, Kim JC, Chung BY, Park CW, et al. Darier disease with psoriasis. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58:902.
4. Premalatha S, Yesudian P, Jayakumar S, Thambiah AS. Darier's disease and psoriasis vulgaris. *Int J Dermatol*. 1981;20:52–3.
5. Bowcock AM, Shannon W, Du F, Duncan J, Cao K, Aftergut K, et al. Insights into psoriasis and other inflammatory diseases from large-scale gene expression studies. *Hum Mol Genet*. 2001;10:1793–805.
6. Savignac M, Edir A, Simon M, Hovnanian A. Darier disease: a disease model of impaired calcium homeostasis in the skin. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813:1111–7.
7. Ettinger M, Burner T, Sharma A, Chang YT, Lackner A, Prompsy P, et al. Th17-associated cytokines IL-17 and IL-23 in inflamed skin of Darier disease patients as potential therapeutic targets. *Nat Commun*. 2023;14:7470.
8. Shear NH. Drug profiles: generics names. In: Shear NH, editor. *Litt's drug eruption & reaction manual*. 30th ed. Boca Raton: CRC Press; 2024.
9. EudraVigilance [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2025 [Acesso em 12 jan. 2025]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>.
10. Pignataro F, Marigliano B, Sambataro G, Afeltra A. Darier's disease and rheumatoid arthritis: a new association and a review of the literature. *Int J Rheum Dis*. 2017;20:2146–7.

Daniel Javier Sánchez-Báez ^{ID}*,

Júlia Mercader-Salvans ^{ID},

María Luisa Santos e Silva Caldeira-Marques ^{ID}

e María del Mar Pestana-Eliche ^{ID}

Departamento de Dermatologia, University Hospital of the Canary Islands, Santa Cruz de Tenerife, Espanha

* Autor para correspondência.

E-mail: danielsanchezbaez@gmail.com

(D.J. Sánchez-Báez).

Recebido em 24 de junho de 2025; aceito em 29 de julho de 2025



CARTAS - CASO CLÍNICO

Inibição dupla de BLYS/APRIL por telitacicept para pênfigo vulgar refratário combinado com carcinoma hepatocelular^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Pênfigo é doença bolhosa autoimune rara, mas potencialmente fatal. Corticosteroides e agentes imunossupressores têm sido a terapia convencional, embora algumas variantes graves nem sempre respondam suficientemente.¹ O presente relato apresenta um caso de pênfigo refratário combinado com câncer, tratado com telitacicept, um novo bioagente que tem como alvo simultaneamente BLYS (estimulador de linfócitos B) e APRIL (ligante indutor de proliferação),² alcançando remissão completa sem progressão tumoral ou infecções cutâneas secundárias.

Paciente do sexo feminino, na sétima década de vida, havia sido diagnosticada com pênfigo vulgar em outro hospital havia dois anos, caracterizado por erosões recorrentes da mucosa oral, que foram efetivamente controladas com tratamento prolongado com prednisona oral (10 mg, uma vez ao dia). Sua histopatologia cutânea e imunofluorescência direta foram consistentes com o diagnóstico de pênfigo vulgar, enquanto a imunofluorescência indireta usando epitélio de bexiga de rato não revelou deposição de IgG (fig. 1). A paciente apresentava histórico médico de hepatite B crônica, hipertensão arterial, diabetes mellitus e múltiplos derrames em cavidades. Há seis meses, foi diagnosticada com carcinoma hepatocelular e submetida a hepatectomia esquerda com intenção curativa. A paciente estava bem, sem sinais de recidiva após a cirurgia. Há dois meses, apresentou abruptamente bolhas, erosões, exsudatos e crostas graves, afetando principalmente a cintura, o abdome, a

região inguinal e a vulva, tendo sido internada na enfermaria (fig. 2). Na admissão, seu escore *Pemphigus Disease Area Index* (PDAI) era de 21, e a cultura da exudação cutânea revelou a presença de *Proteus mirabilis*. Em virtude das manifestações infecciosas da paciente, foram administrados múltiplos antibióticos. Apesar de receber metilprednisolona (1,5 mg/kg/dia), imunoglobulina intravenosa (400 mg/kg/dia, por 5 dias), meropenem e transfusão de plasma por três semanas após a admissão, as lesões não melhoraram. Novas bolhas e exudações purulentas surgiram na virilha e na região dorsal da paciente. Como a terapia inicial não conseguiu controlar a progressão da doença, e pelo câncer hepático associado, foi adicionado telitacicept (160 mg, uma vez por semana), juntamente com corticosteroides sistêmicos (metilprednisolona, 32 mg, uma vez ao dia), mas sem a depleção de células B mediada por anticorpos monoclonais anti-CD20, considerando o câncer e as infecções como contraindicações absolutas. Após a adição do telitacicept, o eritema, as crostas e a exsudação da paciente começaram a regredir, e o líquido das bolhas foi absorvido após três semanas de tratamento. A atividade da doença foi reavaliada como leve (PDAI = 0) seis semanas após a internação na enfermaria. Além disso, após quatro meses de tratamento com telitacicept, não foram observadas novas bolhas e a dose de metilprednisolona foi gradualmente reduzida para 12 mg/dia, e a dose de telitacicept foi reduzida para 160 mg a cada duas semanas. O ensaio imunoenzimático (ELISA; MBL, Japão) revelou níveis significativamente reduzidos de desmogleína (Dsg) 1 e 3 (fig. 3). Não foram registradas infecções secundárias de pele ou progressão do câncer hepático.

Para melhor interpretar os motivos pelos quais o caso refratário de pênfigo vulgar respondeu positivamente ao telitacicept sem progressão tumoral ou infecções cutâneas secundárias, foram analisados os mecanismos potenciais de medicamentos relacionados. O mecanismo do telitacicept tem como alvo tanto o BAFF quanto o APRIL, eliminando em grande parte as células plasmáticas de longa duração que se desenvolveram em potenciais células produtoras de autoanticorpos e reduzindo os níveis de autoanticorpos. Entretanto, os anticorpos anti-CD20 mediam a depleção de células B periféricas, mas não de células plasmáticas de longa duração, e podem exacerbar ainda mais a infecção secundária.³

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501263>

☆ Como citar este artigo: Chen W, Xu J, Zhang Y. BLYS/APRIL dual inhibition by telitacicept for refractory pemphigus vulgaris combined with hepatocellular cancer. *An Bras Dermatol*. 2026;101:501263.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Tongji Medical College, Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China.

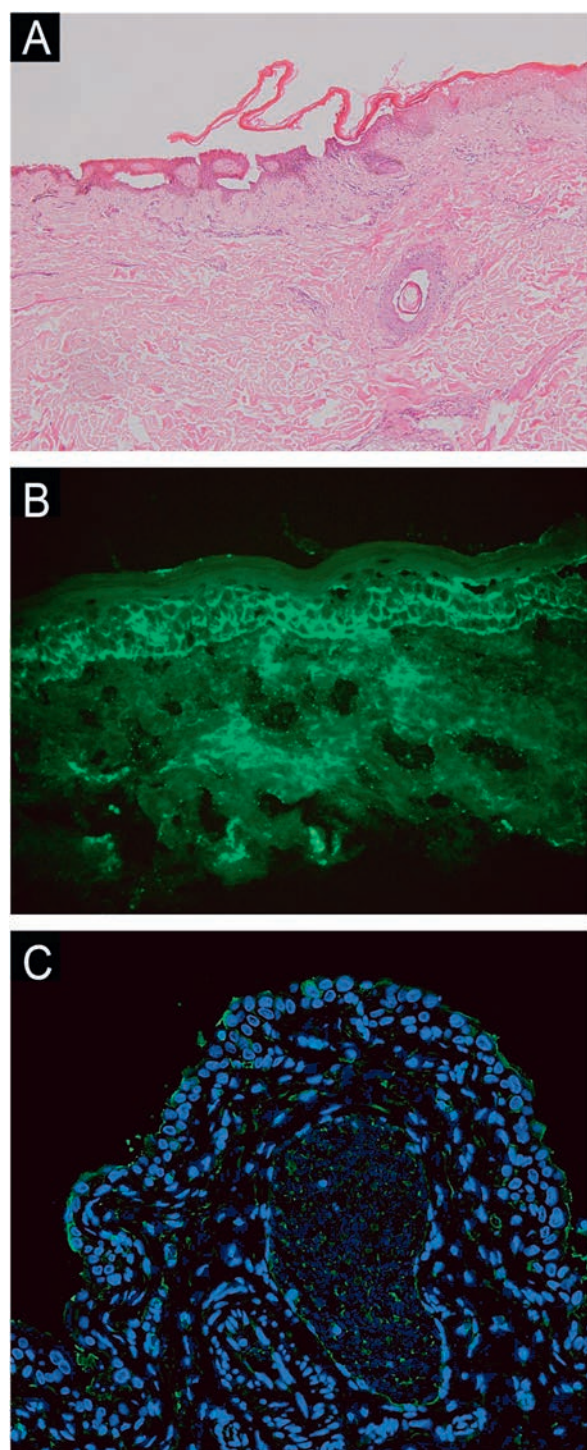


Figura 1 (A) Exame histopatológico das lesões abdominais iniciais (Hematoxilina & eosina, 100 ×). (B) Imunofluorescência direta mostrando deposição intercelular de IgG na epiderme (400 ×). (C) Imunofluorescência indireta negativa em epitélio de bexiga de rato (diluição do soro 1:20, 40 ×).

Inesperadamente, os níveis de lipídios estavam elevados, com o LDL subindo de 1,30 mmol/L para 1,53 mmol/L e o nível de TG de 1,25 mmol/L para 3,71 mmol/L após o tratamento com telitacicept. A mesma tendência foi observada

em outros dois pacientes que também receberam terapia com telitacicept (dados não mostrados), e em outras publicações até o momento que também receberam terapia com telitacicept (tabela 1), embora nenhuma reação adversa que causasse elevação dos lipídios no sangue tenha sido observada em ensaios clínicos de Fase III.⁴ Mais pesquisas são necessárias para melhor compreender a associação entre esses achados.

Como novo agente biológico promissor, o telitacicept expandiu-se para múltiplos campos terapêuticos além do lúpus eritematoso sistêmico, e vários parâmetros laboratoriais foram identificados para prever sua resposta terapêutica. Para resumir as características clínicas dos pacientes após a terapia com telitacicept, concluiu-se uma revisão da literatura, cujos detalhes foram resumidos na tabela 1.⁵⁻¹¹ Foi observado que alguns dos casos refratários cuja patogênese está relacionada às células B e aos níveis de autoanticorpos responderam positivamente ao telitacicept. Além disso, no presente caso, observou-se tendência de queda em seus subconjuntos de linfócitos e no nível de TNF- α (fig. 3), que pode ser liberado pelas células B,¹² e pode contribuir para a previsão da resposta à terapia. Em consonância com os presentes resultados, na doença relacionada à IgG4, os pacientes que apresentaram melhor resposta terapêutica ao telitacicept tinham níveis relativamente mais elevados de imunoglobulina sérica e plasmablastos na linha basal. Todos os dados indicaram que os subconjuntos de linfócitos B, as citocinas inflamatórias e os anticorpos secretados pelas células B forneceram potenciais preditores da resposta à terapia, embora seja necessário incluir mais casos.

Que seja de conhecimento dos autores, este estudo representa a primeira exploração do potencial terapêutico de agentes biológicos direcionados a BLYS/APRIL no tratamento de casos refratários de pênfigo vulgar acompanhados de infecção cutânea e câncer. Também demonstrou bom perfil de segurança para o telitacicept usado no tratamento de pacientes idosos com tumor. Estudos com amostras maiores são necessários para otimizar a dosagem e a duração do tratamento no futuro.

Suporte financeiro

Este trabalho foi financiado por subsídios do The National Natural Science Foundation of China (82003366) e The National Natural Science Foundation of China (82000223).

Contribuição dos autores

Yamin Zhang: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica dos casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

WeiYu Chen: Obtenção dos dados, análise e interpretação dos dados; análise estatística; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de seu conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação

Tabela 1 Casos relatados na literatura com o uso de telitacept

Ano	Doenças	Tamanho da amostra	Idade (a)	Sexo (F/T)	Terapias anteriores	Terapias concomitantes	Tempo para melhora (s)	Eventos adversos	Alteração dos parâmetros laboratoriais em relação aos valores basais para prever bom prognóstico			Ref.
									Subconjuntos	Imunoglobulina	Outros	
2023	IgG4-RD	9	mediana de 51,5 (variando de 25 a 71)	2/9	Ensaio clínico prospectivo de braço único	Nenhuma	4 (outros 8 pacientes atingem uma taxa de remissão parcial de 60%)	Reação no local da injeção, LDL elevado, TG elevado, linfopenia	CD24- plas- mablastos	IgG4, IgG, IgA, IgM, IgE	C3, C4, Cr, TFGe	⁶
2022	IgAN	44	37,0 (DP=8,55)	21/44	Terapia sistêmica com corticosteroides, outras terapias imunossupressoras	Detalhes não mencionados	4	Reações no local da injeção, infecção do trato respiratório superior	Nenhum	IgA, IgG, IgM	Proteinúria, TFGe	⁷
2023	GPA	1	64	0/1	Succinato sódico de metilprednisolona, imunoproteínas	CLC, prednisona	1	Infecção do trato respiratório superior	Nenhum	IgA, IgG, IgM	PCR, VHS, crea, bun	⁸
2023	NM	1	50	0/1	CIC, prednisona, rituximabe, MMF, tacrolimus	Prednisona	4	Não mencionado	Células CD20	Nenhuma	Proteinúria, TFGe, albumina sérica	⁹
2023	SSp	42	mediana de 49,4	40/42	Sulfato de hidroxicloiquina	Detalhes não mencionados	4	Reação local à injeção, pielonefrite aguda, leucopenia, infecção	Nenhum	IgA, IgG, IgM	C3, c4	¹⁰
2024	MG	2	64-70	1/2	Ivlg, plasmaférese, prednisona, tacrolimus, piridostigmina, timectomia	Prednisona, tacrolimus, piridostigmina	2	Não mencionado	Células B de memória, plasmablastos, plasmócitos	IgG	APRIL, blys, BCMA,achr-Ab	¹¹
2023	NF155 + NAI		14	1/1	MMF, rituximabe, plasmaférese, esteroide, imunoadsorção	Detalhes não mencionados	1	Não mencionado	Plasmablastos	Nenhuma	Anti-nf155	¹²

a, ano; F, feminino; T, total; s, semanas; Ref., referência; IgG4-RD, doença relacionada à IgG4; IgAN, nefropatia por IgA; GPA, glomerulonefrite granulomatosa; NM, nefropatia membranosa; SSp, síndrome de Sjögren primária; MG, miastenia gravis; NF155 + NAI, NF155 + NAI; NF155 + NAI, NF155 + NAI; CIC, ciclofosfamida; MMF, micofenolato de mofetil; IVlg, imunoglobulina intravenosa; LDL, lipoproteína de baixa densidade; TG, triglicérides; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; Cr/CREA, creatinina; PCR, proteína C-reativa; VHS, velocidade de hemossedimentação; BUN, nitrogênio ureico no sangue; BCMA, antígeno de maturação de células B; AChR-Ab, anticorpo do receptor de acetilcolina.



Figura 2 Apresentação clínica em paciente com pênfigo vulgar refratário antes e após terapia com telitacept. (A) Na admissão. (B) 2 semanas. (C) 3 semanas. (D) 6 semanas. (E) 10 semanas. (F) 18 semanas.

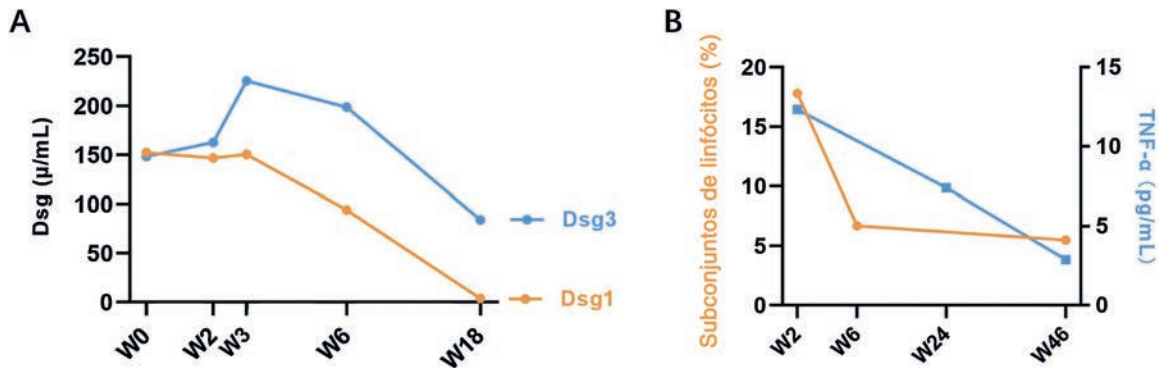


Figura 3 (A) Níveis séricos de Dsg1 e Dsg3 em pacientes com pênfigo vulgar refratário tratados com telitacept (ensaio imunoenzimático, MBL, Japão). (B) Subconjuntos de linfócitos e níveis de TNF- α em pacientes com pênfigo vulgar refratário tratados com telitacept. A quantificação dos subconjuntos de linfócitos foi realizada com analisador hematológico automatizado (Mindray, C-760 CS). O nível de TNF- α foi detectado por meio de *kit* ELISA para TNF- α humano (fator de necrose tumoral alfa).

intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica dos casos estudados.

Jian Xu: Obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de seu conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Ana Maria Roselino.

Referências

1. Abulikemu K, Hu F, Liang J, Kang X. Targeting therapy in pemphigus: where are we now and where are we going? *Heliyon*. 2023;9:e16679.
2. Shi F, Xue R, Zhou X, Shen P, Wang S, Yang Y. Telitacicept as a BlyS/APRIL dual inhibitor for autoimmune disease. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2021;43:666–73.
3. Kridin K, Mruwat N, Amber KT, Ludwig RJ. Risk of infections in patients with pemphigus treated with rituximab vs. azathioprine or mycophenolate mofetil: a large-scale global cohort study. *Br J Dermatol*. 2023;188:499–505.
4. Wu D, Li J, Xu D, Wang L, Fang J, Ross D, et al. Telitacicept, a human recombinant fusion protein targeting B lymphocyte stimulator (BlyS) and a proliferation-inducing ligand (APRIL), in systemic lupus erythematosus (SLE): results of a phase 3 study [Internet]. *Arthritis Rheumatol*. 2022; suppl 9.
5. Cai S, Hu Z, Chen Y, Chen Y, Ming B, Gao R, et al. BlyS/APRIL dual inhibition for IgG4-RD: a prospective single-arm clinical trial of telitacicept. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:881–3.
6. Lv J, Liu L, Hao C, Li G, Fu P, Xing G, et al. Randomized phase 2 trial of telitacicept in patients with IgA nephropathy with persistent proteinuria. *Kidney Int Rep*. 2023;8:499–506.
7. Huang L, Lin W, Liu Y, Zhu J, Li Y, Zheng Z, et al. Combination treatment with telitacicept, cyclophosphamide and glucocorticoids for severe granulomatous polyangiitis: a case report and literature review. *Front Immunol*. 2023;14:1298650.
8. Zhang L, Jin H, Wang D, Wang Y. Case report: successful treatment of refractory membranous nephropathy with telitacicept. *Front Immunol*. 2023;14:1268929.
9. Xu D, Fang J, Zhang S, Huang C, Huang C, Qin L, et al. Efficacy and safety of telitacicept in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Rheumatology*. 2024;63:698–705.
10. Zhang Z, Wang Z, Du X, Huang X, Zhang Y. Refractory generalized myasthenia gravis treated successfully with telitacicept: two cases report. *J Neurol*. 2024;271:584–8.
11. Ren Y, Chen S, Yang H, Case Report:. Telitacicept in treating a patient with NF155+autoimmune nodopathy: a successful attempt to manage recurrent elevated sero-anti-NF155 antibodies. *Front Immunol*. 2023;14:1279808.
12. Glass MC, Glass DR, Oliveria JP, Mbiribindi B, Esquivel CO, Krams SM, et al. Human IL-10-producing B cells have diverse states that are induced from multiple B cell subsets. *Cell Rep*. 2022;39:110728.

WeiYu Che ^{a,b}, Jian Xu ^c e Yamin Zhang ^{a,b,*}

^a *Departamento de Dermatologia, Tongji Medical College, Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China*

^b *Hubei Engineering Research Center of Skin Disease Theranostics and Health, Wuhan, China*

^c *Instituto de Hematologia, Tongji Medical College, Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China*

* Autor para correspondência.

E-mail: 2018xh0170@hust.edu.cn (Y. Zhang).

Recebido em 10 de junho de 2025; aceito em 4 de agosto de 2025

CARTAS - CASO CLÍNICO

Lesão destrutiva de linha média induzida por cocaína com extenso acometimento cutâneo ☆☆☆



Prezado Editor,

É descrito na literatura que o uso da cocaína é responsável pelo desenvolvimento de uma entidade chamada lesão destrutiva de linha média induzida por cocaína (LDLMIC).¹ Relatamos um caso de uma paciente do sexo feminino, de 34 anos, usuária crônica de cocaína que evoluiu com LDLMIC com acometimento cutâneo extenso em um período de oito meses, apresentando sintomas como rinorreia e prurido local antes do surgimento de uma úlcera necrótica, bem delimitada, dolorosa, localizada desde a columela nasal até o filtro labial (fig. 1). Após um mês de evolução, a úlcera apresentou acometimento do músculo orbicular da boca, estendendo-se até a semi-mucosa do lábio superior (fig. 2). A paciente fazia uso ocasional de cocaína. Inicialmente foram levantadas as hipóteses de granulomatose de Wegener, leishmaniose cutânea e linfoma T/NK do tipo nasal. Os exames complementares apresentavam p-ANCA e c-ANCA negativos. Função renal, hepática e hemograma sem alterações. Não foram realizados exames de imagem. A histopatologia evidenciou necrose extensa que acometia desde a epiderme até os planos subcutâneos, sem sinais de vasculite ou de malignidade (fig. 3). Após os exames complementares foi realizado o diagnóstico de LDLMIC. Foi realizada abordagem multidisciplinar com a psiquiatria e estomatologia e procedida a internação hospitalar; realizado desbridamento da úlcera, além de medidas de suporte e abstinência da cocaína, tendo a paciente evoluído com melhora clínica importante da lesão (fig. 4).

A cocaína é uma droga psicoativa. Seu uso pode se tornar abusivo e desencadear inúmeras consequências para o

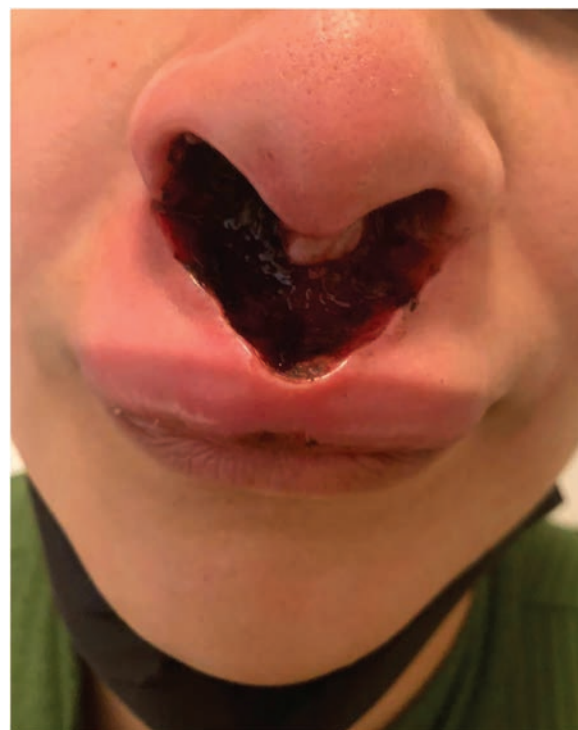


Figura 1 Úlcera necrótica bem delimitada, localizada desde a columela nasal até o filtro labial.

corpo humano por meio de um mecanismo de inflamação e necrose nasal de causa multifatorial, envolvendo efeito vasoconstrictor isquêmico local; o surgimento de LDLMIC é uma de suas complicações.¹ Portanto, há maior suscetibilidade de danos estruturais à mucosa e às estruturas ósseo cartilaginosas, com acometimento de septo nasal, palato duro, osso maxilar e base anterior do crânio.² Por conseguinte, essas deformidades extensas do nariz e do terço médio facial podem causar danos crônicos e perda do suporte estrutural da linha média facial.² A prevalência de LDLMIC em pacientes usuários de cocaína é de 4,8%.³ Entretanto, seu envolvimento cutâneo é raro. O caso descrito se destaca dos demais visto o acometimento cutâneo extenso. Em nossa revisão literária, encontramos apenas um caso descrito semelhante, relatado por Sevinsky.⁴ O caso aqui relatado apresenta acometimento cutâneo extenso e profundo, evoluindo com destruição do septo nasal.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501277>

☆ Como citar este artigo: Guedes LG, Jardim MML, de Macedo FMR, de Sá ICG, Santos RGG, Takano DM. Cocaine-induced midline destructive lesion with extensive cutaneous involvement. *An Bras Dermatol.* 2026;101:501277.

☆☆ Trabalho realizado no Centro de Estudos Dermatológicos do Recife, Santa Casa de Misericórdia, Recife, PE, Brasil.



Figura 2 Úlcera necrótica acometendo músculo orbicular da boca e estendendo-se até a semi-mucosa do lábio superior.

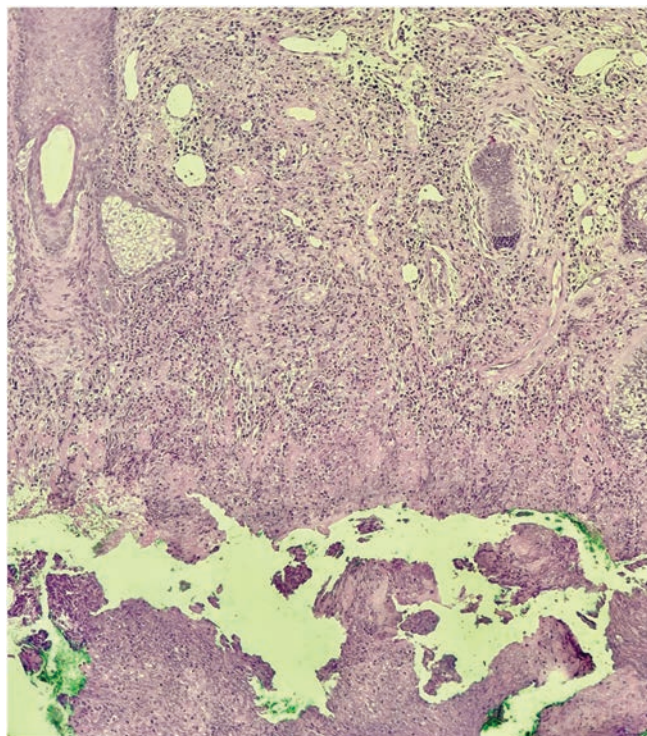


Figura 3 Evidenciada área de necrose na derme profunda. (Hematoxilina & eosina, 100 x .).

Em 1995, Sevinsky et al. relataram um caso de paciente do sexo masculino, usuário crônico de cocaína, que evoluiu com surgimento de LDLMIC após uso por via intranasal da substância.⁴ No caso relatado, houve acometimento cutâneo significativo apresentando destruição total do septo nasal.

Em 2022, Nitro et al., publicaram revisão sistemática na qual sistematizaram a prevalência dos locais de acometimento das LDLMIC. Foram elegíveis 17 estudos com um total de 127 pacientes. A destruição do septo nasal ocorreu em 99,2% dos casos. Já a prevalência de distribuição decresceu



Figura 4 Importante retração do lábio superior com perda do filtro nasal e comprometimento estético relevante, após o desbridamento.

do terço inferior do complexo nasossinusal (assoalho nasal e parede nasal infero-lateral, respectivamente, 59% e 29,9% dos pacientes) para o terço médio (concha média e etmoide; 22,8% dos pacientes) e, finalmente, para estruturas neurocrânicas (7,9% dos pacientes). Os autores ainda propuseram classificação dados padrões de distribuição da LDLMIC. Para tais fins, idealmente foi subdividido o distrito nasossinusal em quatro partes que são progressivamente menos envolvidas por lesões relacionadas à cocaína, permitindo assim graduar a extensão da LDLMIC. A prevalência de lesão unívoca que foi observada é mais frequente ao nível do septo nasal (correspondendo ao Grau 1). A prevalência de invasão diminui progressivamente na porção inferior das cavidades nasossinusais (palato e/ou concha inferior, osso maxilar e ducto nasolacrimal (Grau 2); portanto, a prevalência reduz ainda mais em direção às estruturas etmoidais (Grau 3) e atinge sua prevalência mais baixa para invasão neurocrânica (lâmina papirácea, órbita e/ou base do crânio) (Grau 4).

Diante do acometimento extenso, torna-se fundamental a ampliação do entendimento da afecção apresentada e a publicação de relatos semelhantes ao caso para haver melhor conhecimento da entidade em questão, consequentemente, um diagnóstico cada vez mais precoce e, assim, melhorar o desfecho clínico para os portadores dessa condição.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Laís Guerra Guedes: Obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

márcio martins lobo jardim: concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação final do manuscrito.

Felipe Marinho Rocha de Macedo: Concepção, análise e interpretação dos dados; aprovação final do manuscrito.

Isabella Cavalcanti Gomes de Sá: Concepção, análise e interpretação dos dados; aprovação final do manuscrito.

Renata Guerra Galvão Santos: Concepção, análise e interpretação dos dados; aprovação final do manuscrito.

Daniela Mayumi Takano: Concepção, análise e interpretação dos dados; aprovação final do manuscrito.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade

Referências

1. Stahelin L, Cristina S, Neves FS, Junckes L, Werner, Pereira IA. Lesões destrutivas da linha média induzidas por cocaína com ANCA positivo mimetizando a granulomatose de Wegener. Rev Bras Reumatol. 2012;52:434–7.

2. Nitro L, Pipolo C, Fadda GL, Allevi F, Borgione M, Cavallo G, et al. Distribution of cocaine-induced midline destructive lesions: systematic review and classification. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2022;279:3257–67.
3. Trimarchi M, Bertazzoni G, Bussi M. Cocaine induced midline destructive lesions. Rhinology. 2014;52:104–11.
4. Sevinsky LD, Woscoff A, Jaimovich L, Terzian A. Nasal cocaine abuse mimicking midline granuloma. J Am Acad Dermatol. 1995;32:286–7.

Laís Guerra Guedes *, Márcio Martins Lobo Jardim ,
Felipe Marinho Rocha de Macedo ,
Isabella Cavalcanti Gomes de Sá ,
Renata Guerra Galvão Santos 
e Daniela Mayumi Takano 

Centro de Estudos Dermatológicos do Recife, Santa Casa de Misericórdia, Recife, PE, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: laisgguedes@hotmail.com (L.G. Guedes).

Recebido em 20 de abril de 2025; aceito em 19 de julho de 2025



CARTA – CASO CLÍNICO

Metástase cutânea de câncer urotelial primário do ureter: caso excepcional com apresentação atípica^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Metástases cutâneas são manifestações infrequentes de neoplasias malignas internas, com incidência estimada de 2,9%¹. O envolvimento cutâneo em carcinomas uroteliais é excepcional, ocorrendo em aproximadamente 1% dos casos, concomitantemente ou até um ano após o diagnóstico do tumor primário. Sua relevância reside no prognóstico de sobrevida desfavorável que implica se confirmado¹.

Relata-se o caso de um paciente do sexo masculino, de 87 anos, com histórico de seminoma testicular direito tratado com orquiectomia e cirrose hepática alcoólica subjacente, que apresentou hematúria recorrente por um ano. Uma urografia por TC revelou dilatação e defeito de esvaziamento no terço proximal do ureter esquerdo, o que era sugestivo de carcinoma urotelial. Em decorrência da pandemia de COVID-19, o paciente retornou dois anos depois, com massa dolorosa e progressivamente crescente na região púbica esquerda adjacente à base do pênis, sem sangramento ou secreção.

O paciente foi encaminhado ao Departamento de Dermatologia, onde o exame físico revelou tumor exofítico rosado com bordas bem definidas e descamação superficial, medindo 2,5 × 2,0 cm (fig. 1A). A avaliação dermatoscópica mostrou uma massa central de queratina sobre fundo rosado e sem estrutura, acompanhada de massas brancas, erosões e esparsos vasos lineares finos e irregulares (fig. 1B). Com base nessas características, foi feito diagnóstico provisório de carcinoma espinocelular. Entretanto, a biópsia excisional seguida de exame histopatológico revelou carcinoma indiferenciado (fig. 2), com marcação imuno-histoquímica positiva para GATA-3 (clone L50-823; fig. 3) e marcação negativa

para CK7 (clone SP52), CK20 (clone SP33), vimentina (clone V9), S-100 (clone 4C4.9) e OCT-4 (clone MRQ-10), achados consistentes com origem urotelial. Uma nefroureterectomia radical subsequente confirmou carcinoma urotelial papilar de alto grau com provável invasão da lâmina própria, confirmando, assim, o tumor primário.

O câncer de bexiga é o nono câncer mais comum em todo o mundo e a décima terceira principal causa de mortalidade relacionada ao câncer, com taxa de incidência de 5,6 por 100.000 indivíduos². Aproximadamente 90% dos carcinomas uroteliais têm origem no epitélio que reveste a uretra, a bexiga, os ureteres e a pelve renal. A taxa de sobrevida em cinco anos atinge 96% quando diagnosticados em estágios iniciais, mas cai drasticamente para 4,6% na presença de metástases³, que ocorrem em cerca de 5% dos casos e tipicamente afetam os linfonodos, os ossos, o fígado e os pulmões.

Metástases cutâneas de carcinomas uroteliais são raras; o câncer de bexiga é responsável por aproximadamente 0,84% de todas as metástases cutâneas^{4,5}. A disseminação pode ocorrer por extensão direta, disseminação linfática ou hematogênica, ou implantação iatrogênica durante a cirurgia – este último é o mecanismo mais frequentemente relatado^{3,6}. Os fatores de risco incluem invasão muscular, alto grau histológico, baixa diferenciação e grande tamanho do tumor⁷. Clinicamente, três padrões de apresentação foram descritos: placas ou nódulos infiltrativos, lesões escleróticas e lesões com aparência inflamatória⁸. A manifestação clássica é uma placa multinodular na parede abdominal anterior⁹.

O diagnóstico é confirmado por exame histológico com suporte imuno-histoquímico. O GATA-3 é um marcador confiável de origem urotelial. A coexpressão de CK7 e CK20 é observada em 89% dos casos⁷, enquanto a positividade para Uroplakin III foi relatada em 50% a 80% das metástases cutâneas de carcinomas uroteliais¹. O tratamento de primeira linha é cirúrgico, quando possível, e a quimioterapia de primeira linha normalmente consiste em quimioterapia à base de gencitabina/cisplatina, com metotrexato/vinblastina/doxorubicina/cisplatina como opção de segunda linha^{6,10}.

Em conclusão, os relatos de metástases cutâneas de carcinoma urotelial são escassos e se limitam principalmente ao câncer de bexiga. Que seja de conhecimento dos autores, nenhum caso anterior de metástase cutânea originada de carcinoma urotelial ureteral foi relatado. A apresentação clínica é frequentemente inespecífica e pode mimetizar

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501265>

☆ Como citar este artigo: Céspedes-Núñez M, Stevens J, Solari A, Jeraldo C. Cutaneous metastasis of primary urothelial ureteral cancer: an exceptional case with atypical presentation. An Bras Dermatol. 2026;101:501265.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

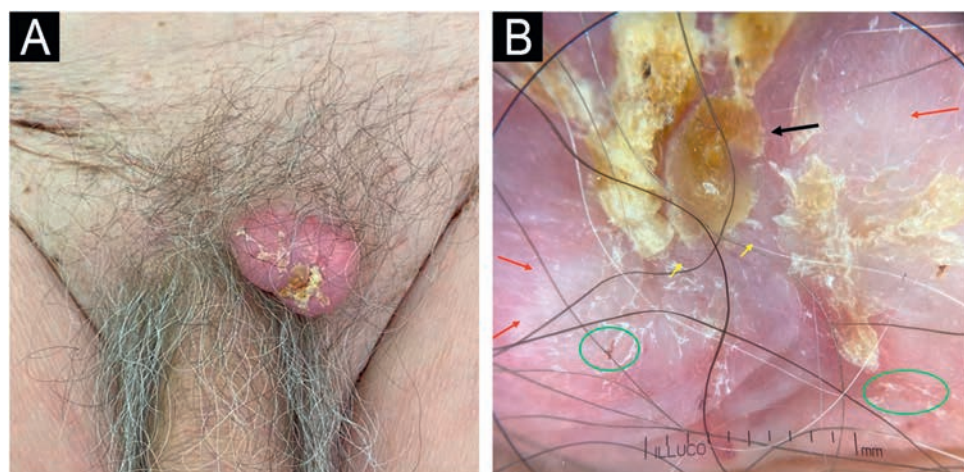


Figura 1 (A) Imagem clínica: tumor eritematoso com descamação superficial localizado na região púbica. (B) Imagem dermatoscópica: massa central de queratina (setas pretas), áreas esbranquiçadas (setas vermelhas), erosões (círculo verde) e vasos lineares finos e irregulares (seta amarela) (Illuco IDSfe-1100, 10 × , modo polarizado).

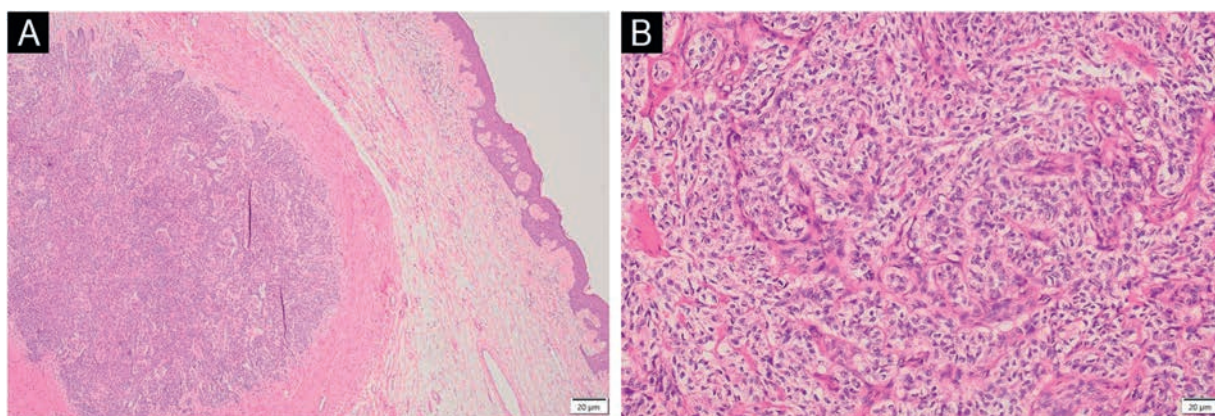


Figura 2 Estudo histopatológico. (A) A epiderme apresenta hiperqueratose e paraceratose. Uma neoplasia disposta em ninhos infiltra a derme e a hipoderme (Hematoxilina & eosina, 4 ×). (B) A neoplasia é composta por células grandes com alta relação núcleo-citoplasma, pleomorfismo moderado e núcleos irregulares. Observam-se até cinco figuras mitóticas por dez campos de grande aumento (Hematoxilina & eosina, 20 ×).

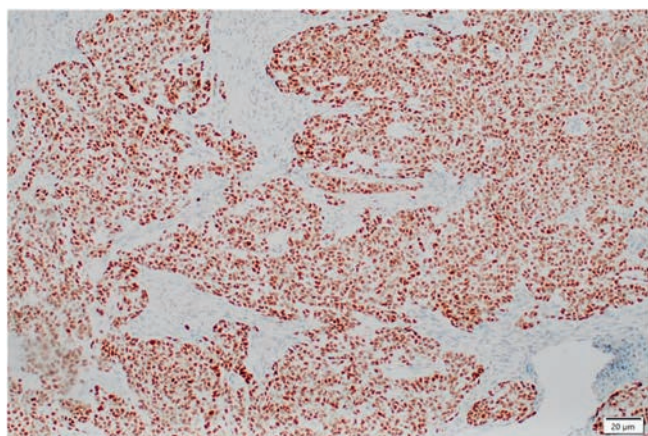


Figura 3 Imuno-histoquímica: as células tumorais apresentam marcação positiva para GATA-3.

malignidades cutâneas primárias, condições inflamatórias ou outras dermatoses⁹. A identificação precisa dessas lesões e de outros locais potenciais de metástase é essencial, pois o prognóstico permanece ruim independentemente do tratamento, que normalmente é paliativo^{6,9}.

Este caso representa o primeiro relato de metástase cutânea de carcinoma urotelial ureteral primário. Notavelmente, sua apresentação clínica mimetizou um carcinoma de células escamosas, divergindo da descrição clássica de placas multinodulares da parede abdominal anterior.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Martín Céspedes Núñez: Obtenção dos dados; elaboração e redação do manuscrito e revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Jonathan Stevens Gonzalez: Obtenção dos dados; elaboração e redação do manuscrito e revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica do caso estudado; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Andrea Solari del Sol: Obtenção dos dados; elaboração e redação do manuscrito e revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica do caso estudado; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Cecilia Jeraldo Romero: Obtenção dos dados; elaboração e redação do manuscrito e revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica do caso estudado; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Sílvio Alencar Marques.

Referências

- Hayoune Z, Ramdani M, Tahri Y, Barki A. Late cutaneous metastases of bladder urothelial carcinoma: a case report. *Cureus*. 2023;15:e38038.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer*. 2021;149:778–89.
- Izzo P, Izzo L, Lai S, D'Onghia G, Giancontieri P, Gabriele R, et al. Nodular cutaneous metastasis of the leg in advanced urothelial bladder carcinoma: a case report and systematic literature review. *Front Oncol*. 2023;13:1216725. Erratum in: *Front Oncol*. 2023;13:1286604.
- Narayana MA, Patnayak R, Rukmangadha N, Chowhan AK, Kottu R, Phaneendra BV. Cutaneous metastasis of transitional cell carcinoma of the urinary bladder: cytological aspect. *J Cytol*. 2014;31:50–2.
- Krathen RA, Orengo IF, Rosen T. Cutaneous metastasis: a meta-analysis of data. *South Med J*. 2003;96:164–7.
- Daljit T, Melgand W, Ansari FA, Rath AK, Singh K. Cutaneous metastasis in bladder cancer. *J Cancer Res Ther*. 2023;19:501–4.
- Lees AN. Cutaneous metastasis of transitional cell carcinoma of the urinary bladder eight years after the primary: a case report. *J Med Case Rep*. 2015;9:102.
- Dirican A, Küçükzeybek Y, Somalı I, Erten C, Demir L, Can A, et al. Cutaneous and subcutaneous metastases from bladder carcinoma. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2012;16:451–2.
- Otsuka I, Ueno T, Terada N, Mukai S, Fukushima T, Kiwaki T, et al. Cutaneous metastasis emerging during chemotherapy and progressing during immunotherapy for urothelial carcinoma. *IJU Case Rep*. 2021;4:363–6.
- Flaig TW, Spiess PE, Abern M, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, et al. NCCN guidelines® insights: bladder cancer, Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20:866–78.

Martín Céspedes-Núñez ^{a,*}, Jonathan Stevens ^b,
Andrea Solari ^c e Cecilia Jeraldo ^d

^a *Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, University of Chile, Santiago, Chile*

^b *Serviço de Dermatologia, Hospital del Salvador, Santiago, Chile*

^c *Faculdade de Medicina, University of Chile, Santiago, Chile*

^d *Serviço de Patologia, Hospital del Salvador, Santiago, Chile*

* Autor para correspondência.

E-mail: martincespede@ug.uchile.cl (M. Céspedes-Núñez).

Recebido em 15 de junho de 2025; aceito em 23 de julho de 2025

CARTAS - CASO CLÍNICO

Padrão em arco-íris na dermatoscopia de nevo azul maligno ☆☆☆



Prezado Editor,

Paciente do sexo feminino, 74 anos, apresentando nódulo cinza-azulado com 5 cm de diâmetro na região glútea esquerda (fig. 1). À dermatoscopia, foram observados fundo azulado, padrão em arco-íris e estruturas branco-brilhantes ao redor de área ulcerada. Havia vasos polimorfos e coloração branca, preta e vermelha. A paciente relatou que a lesão estava presente desde o nascimento, com crescimento acelerado nos últimos dois anos (fig. 2). O exame histopatológico revelou figuras mitóticas, incluindo mitoses atípicas, e envolvimento de filetes nervosos na derme reticular profunda (fig. 3). Observou-se intensa celularidade, representada pela proliferação de melanócitos dendríticos atípicos, marcante polimorfismo nuclear e hiperplasia (fig. 4).

O termo “nevo azul maligno” (NAM) refere-se a um sub-tipo raro e agressivo de melanoma descrito por Allen e Spitz, em 1953. Esse tipo de melanoma pode originar-se de um nevo azul (NA) preexistente, particularmente de NA celular, embora menos frequentemente possa surgir de NA comum. Além disso, o NAM pode manifestar-se *de novo*, com aparência semelhante ao NA.¹

O NAM ocorre em áreas típicas do NA: couro cabeludo, face e região glútea. É mais comum em idosos, com predomínio no sexo masculino. Clinicamente, apresenta-se como nódulos ou placas de coloração azul ou preta, e pode ulcerar à medida que evolui. O diagnóstico tardio é fator determinante para o comportamento agressivo do NAM, o que se traduz em maior probabilidade de metástase e mortalidade.^{2,3}



Figura 1 Nódulo exofítico, de coloração azulada, com ulceração central e discreta área de mancha irregular e enegrecida na base, medindo aproximadamente 5 cm de diâmetro no maior eixo, localizado na região glútea esquerda. Observa-se também eritema no polo superior à esquerda da lesão.

No estudo epidemiológico retrospectivo sobre NAM realizado em 2023, Yumeen et al. relataram esse comportamento agressivo com predisposição à metástase, especialmente para linfonodos e pulmão. Esse achado corrobora estudos iniciais do tumor, porém diverge dos resultados de uma série de casos publicada em 2009, que não encontrou diferenças significativas no comportamento do NAM e do melanoma.^{3,4}

Apesar de os achados dermatoscópicos do NAM não estarem amplamente descritos na literatura, ele compartilha características do melanoma e do NA. Isso torna a diferenciação dermatoscópica com lesões pigmentadas desafiadora.¹ A presença de linhas branco-brilhantes, vasos polimorfos, distribuição assimétrica da coloração azul, glóbulos azulados na periferia da lesão, cor cinza, véu azul-acinzentado, múltiplas cores e padrão caótico (que pode

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501273>

☆ Como citar este artigo: Gonçalves ALM, Maciel ES, Fonseca IF, Enokihara MMSS, Hirata SH. Dermoscopic rainbow pattern in malignant blue nevus. An Bras Dermatol. 2026;101:501273.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

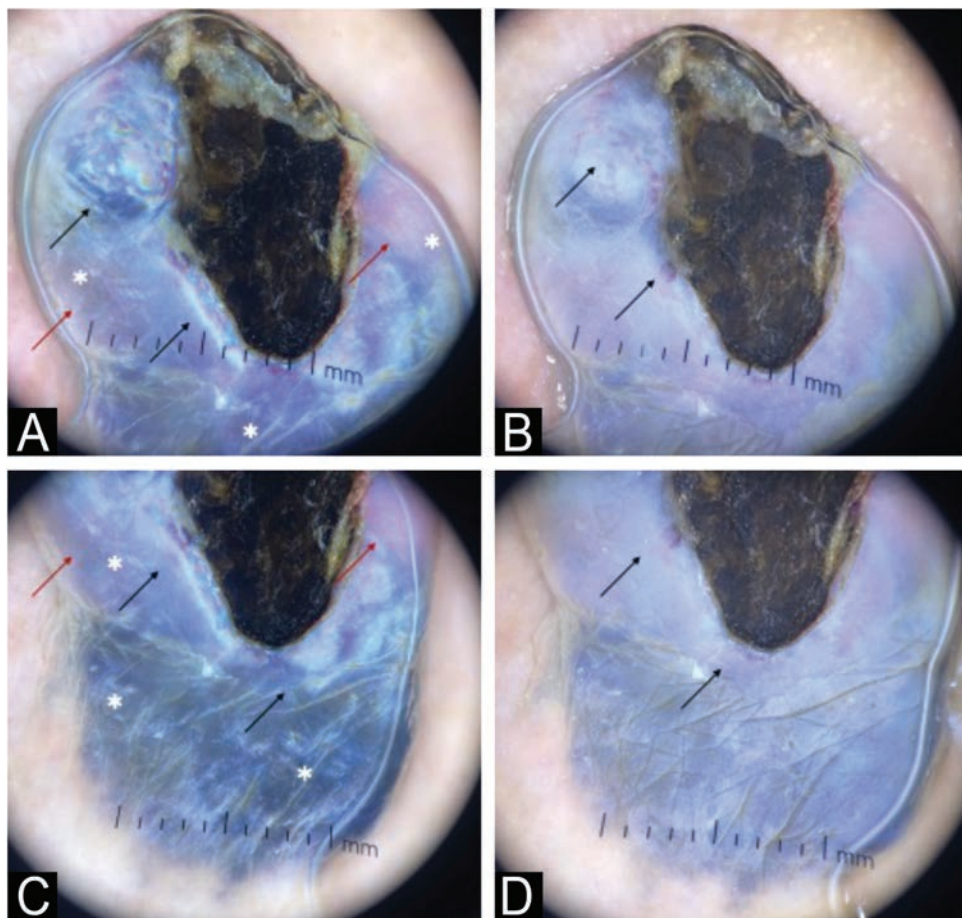


Figura 2 (A) Dermatoscopia (10×) luz polarizada: Polo superior da lesão apresentando padrão em arco-íris exuberante difuso (seta preta) sobre área azulada entremeada por áreas branco-avermelhadas (seta vermelha). Há presença de estruturas branco brilhantes (asterisco branco) por toda a região. Estrutura sero-hemática observada no centro. (B) Dermatoscopia (10×) com imersão, luz não polarizada. Polo superior da lesão apresentando área azulada, evidenciando vasos polimórficos (seta preta). (C) Dermatoscopia (10×) luz polarizada. Polo inferior da lesão apresentando padrão em arco-íris exuberante difuso (seta preta) sobre área azulada entremeada por áreas branco-avermelhadas (seta vermelha). Há presença de estruturas branco brilhantes (asterisco branco) por toda a região. Estrutura sero-hemática observada no centro. Área mal delimitada e irregular na porção mais distal. (D) Dermatoscopia (10×) com imersão, luz não polarizada. Polo inferior da lesão apresentando área azulada, evidenciando vasos polimórficos (seta preta) e na porção mais distal da lesão, área mal delimitada e irregular.

refletir assimetria em estruturas ou cor) é indicativa de malignidade.^{5,6}

A regra do “azul e preto” descrita por Argenziano et al., originalmente formulada para facilitar o diagnóstico do melanoma nodular, afirma que a presença de ambas as cores em pelo menos 10% da extensão da lesão tem valor preditivo positivo de 90% para malignidade. O caso clínico descrito, além de se encaixar na regra do “azul e preto”, apresenta vasos polimórficos, o que fortalece a suspeita de malignidade.⁷

O correlato histopatológico do padrão em arco-íris à dermatoscopia ainda não está completamente elucidado.

Sugere-se que esteja relacionado à heterogeneidade das camadas dérmicas, que interferem na absorção, reflexão e transmissão da luz polarizada, resultando no espectro de cores observado.⁸⁻¹⁰ Em casos como o presente, a intensa celularidade pode contribuir para esse fenômeno.

O padrão em arco-íris foi inicialmente descrito no sarcoma de Kaposi, caracterizando-se pela presença de múltiplas cores visíveis à dermatoscopia sob luz polarizada. Sua origem é atribuída ao fenômeno de difração da luz, ou seja, à capacidade das ondas de contornar obstáculos. No entanto, esse achado tem sido identificado em diversas outras condições, como dermatite de estase, líquen plano,

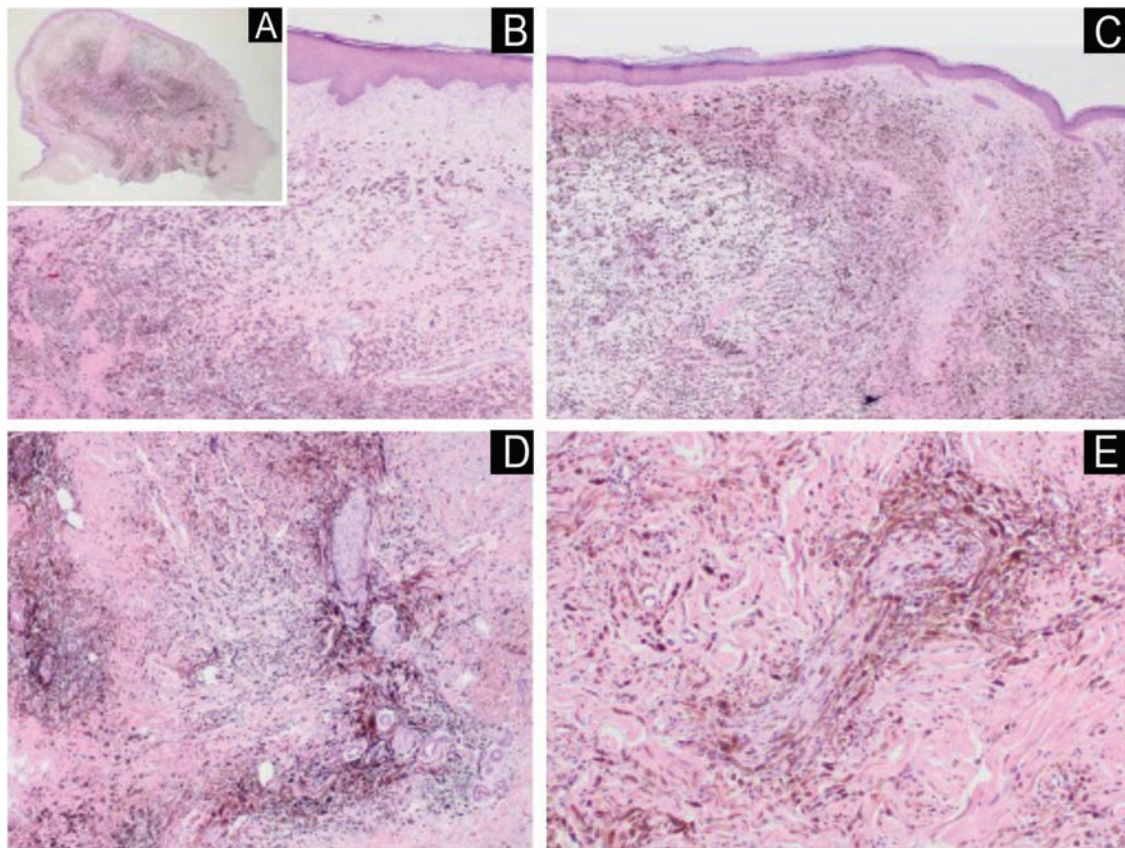


Figura 3 (A) Visão panorâmica da lesão evidenciando seu aspecto polipoide. (B e C) Evidencia-se proliferação difusa de melanócitos dendríticos isolados, distribuídos de maneira isolada entre as fibras colágenas ou formando feixes, ocupando toda a derme, sem comprometimento da epiderme e com margem profunda comprometida. (D) Proliferação de melanócitos envolvendo anexos cutâneos, proliferação difusa de melanócitos dendríticos isolados, distribuídos de maneira isolada ou formando feixes, sem comprometimento da epiderme e com margem profunda comprometida (Hematoxilina & eosina, 20×). (E) Essa proliferação melanocítica compromete filetes nervosos da derme reticular profunda (Hematoxilina & eosina, 20×).

dermatofibroma hemossiderótico, NA e melanoma. Embora possa estar presente em melanomas invasivos, o padrão em arco-íris, isoladamente, não é indicativo de malignidade. Entretanto, quando associado a critérios dermatoscópicos específicos, pode sugerir invasão tumoral.⁸⁻¹⁰

A teoria mais recente propõe que o padrão em arco-íris observado na dermatoscopia esteja relacionado ao fenômeno do difrismo. Diferentemente da difração, o difrismo é a propriedade de certas substâncias absorverem luz polarizada de maneira distinta conforme a direção da incidência. Isso resulta em diferentes colorações, dependendo do ângulo de observação. Na dermatoscopia, esse efeito pode ocorrer em estruturas com organização heterogênea e orientação específica, que interagem de modo desigual com a luz polarizada, gerando o espectro multicolorido característico do padrão em arco-íris.⁹

A história de lesão congênita sugere que o NAM surgiu como uma transformação maligna de NA prévio. O caso descrito ilustra um achado dermatoscópico inusitado, reforçando a importância da avaliação minuciosa das lesões nodulares pigmentadas.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Ana Luiza Mapurunga Gonçalves: Conceitualização; curadoria de dados; metodologia; escrita – rascunho original; escrita – revisão e edição; aprovação final.

Elisa Scandiuizzi Maciel: Curadoria de dados; metodologia; aprovação final.

Isadora Ferreira da Fonseca: Curadoria de dados; metodologia; aprovação final.

Milvia Maria Simões e Silva Enokihara: Curadoria de dados; escrita – rascunho original; escrita – revisão e edição; supervisão; metodologia; aprovação final.

Sérgio Henrique Hirata: Curadoria de dados; Escrita – rascunho original; escrita – revisão e edição; supervisão; metodologia; aprovação final.

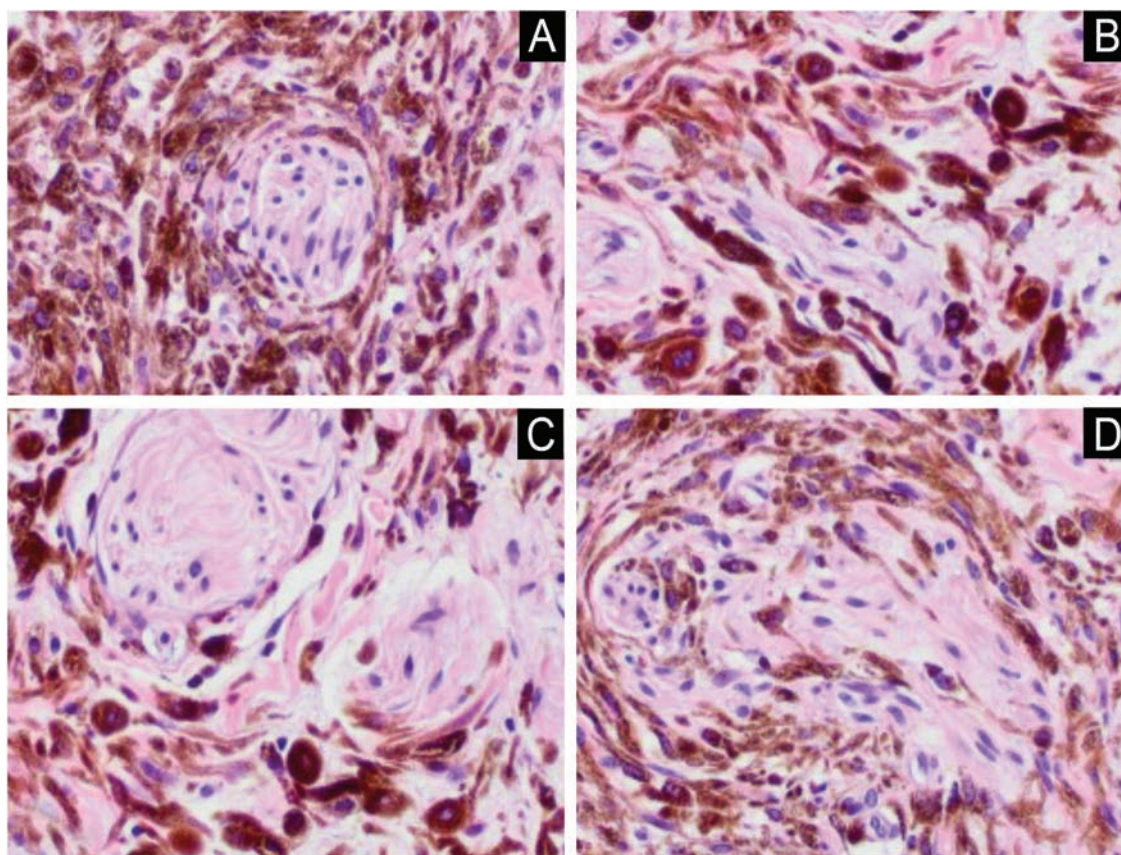


Figura 4 Em detalhe, notam-se melanócitos dendríticos atípicos, com acentuado grau de polimorfismo nuclear e hiperchromasia, e infiltrando filetes nervosos nas figuras A, B, C e D (Hematoxilina & eosina, 100×).

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade

Referências

1. Granter SR, McKee PH, Calonje E, Mihm MC Jr, Busam K. Melanoma associated with blue nevus and melanoma mimicking cellular blue nevus: A clinicopathologic study of 10 cases on the spectrum of so-called 'malignant blue nevus'. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:316–23.
2. Zembowicz A, Phadke PA. Blue nevi and variants: An update. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135:327–36.
3. Yumeen S, Mirza FN, Mirza HN, Zogg CK, Leventhal JS, Cohen JM. Malignant blue nevus: Characterization of US epidemiology and prognostic factors of a rare neoplasm with aggressive clinical course using the surveillance, epidemiology, and end results program database. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89:843–6.
4. Lallas K, Arceu M, Martinez G, Manoli SM, Papageorgiou C, Ilieva A, et al. Dermoscopic predictors of benignity and malignancy in equivocal lesions predominated by blue color. *Dermatology.* 2022;238:301–6.
5. Popadić M, Sinz C, Kittler H. The significance of blue color in dermatoscopy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15:302–7.
6. Massi D, De Giorgi V, Carli P, Santucci M. Diagnostic significance of the blue hue in dermoscopy of melanocytic lesions: A dermoscopic-pathologic study. *Am J Dermatopathol.* 2001;23:463–9.
7. Argenziano G, Longo C, Cameron A, Cavicchini S, Gourhant JY, Lallas A, et al. Blue-black rule: A simple dermoscopic clue to recognize pigmented nodular melanoma. *Br J Dermatol.* 2011;165:1251–5.
8. Vázquez-López F, García-García B, Rajadhyaksha M, Marghoob AA. Dermoscopic rainbow pattern in non-Kaposi sarcoma lesions. *Br J Dermatol.* 2009;161:474–5.
9. Uzunçakmak TK, Ozkanli S, Karadağ AS. Dermoscopic rainbow pattern in blue nevus. *Dermatol Pract Concept.* 2017;7:60–2.
10. Rodríguez-Lomba E, García-Piqueras P, Lozano-Masdemont B, Nieto-Benito LM, Hernández de la Torre E, Parra-Blanco V, et al. 'Rainbow pattern': A dermoscopic sign of invasive melanoma. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47:529–33.

Ana Luiza Mapurunga Gonçalves ^{ID} a,*
 Elisa Scandiuizzi Maciel ^{ID} a,
 Isadora Ferreira da Fonseca ^{ID} a,b,
 Milvia Maria Simões e Silva Enokihara ^{ID} c
 e Sérgio Henrique Hirata ^{ID} a

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

^b *Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Departamento de Medicina, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

^c *Departamento de Patologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

* Autor para correspondência.

E-mail: analuizamapurunga@gmail.com (A.L.M. Gonçalves).

Recebido em 19 de março de 2025; aceito em 28 de junho de 2025



CARTAS - CASO CLÍNICO

Lipomatose encefalocraniocutânea: uma facomatose rara e esporádica ☆☆☆



Prezado Editor,

A lipomatose encefalocraniocutânea (ECCL), também conhecida como síndrome de Haberland, é afecção genética rara e esporádica caracterizada por alterações congênitas que afetam simultaneamente a pele, os olhos e o sistema nervoso central.^{1,2} Essa associação de manifestações em diferentes sistemas reflete sua inclusão no grupo das facomatoses, um conjunto heterogêneo de doenças genéticas que compartilham anomalias cutâneas, oftalmológicas e neurológicas, frequentemente acompanhadas por displasias do desenvolvimento e predisposição ao surgimento de tumores.³

A patogênese é atribuída a mutações somáticas pós-zigóticas em genes como *FGFR1*, *KRAS* e *NRAS*, que promovem a ativação aberrante da via de sinalização RAS-MAPK. Esse processo resulta em mosaicismos e disgenesia ectodérmica, explicando a distribuição assimétrica e a heterogeneidade das manifestações clínicas.² As alterações genéticas também comprometem a vasculogênese, favorecendo a presença de vasos intracranianos dismórficos, além de predispor ao desenvolvimento de tumores mesenquimais, como lipomas. Uma das lesões cutâneas mais características é o *nevus psiloliparus* – placa de alopecia amolecida, localizada preferencialmente no couro cabeludo, composta por tecido adiposo maduro ectópico na derme e ausência de folículos pilosos e anexos cutâneos.^{2,4}

Em virtude do compartilhamento da via RAS-MAPK com outras RASopatias, como a neurofibromatose tipo 1 (NF1), é possível observar na ECCL alguns achados cutâneos seme-

lhantes, como manchas café com leite.^{1,2} Neste relato, identificamos efélides axilares, achado até o momento não documentado em casos de ECCL, mas que pode ser explicado pelo mesmo mecanismo patogênico. O diagnóstico de ECCL é desafiador em virtude do amplo espectro de apresentações clínicas e da raridade da doença, sendo muitas vezes necessário um alto grau de suspeição clínica e uma abordagem multidisciplinar para confirmação.

Paciente do sexo masculino, 5 anos, encaminhado ao ambulatório de dermatologia pediátrica com placas de alopecia no couro cabeludo, especialmente nas regiões do vértex e parietal direita, acompanhadas de anomalias oculares presentes desde o nascimento. Havia também histórico de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, episódios de convulsões, alterações comportamentais e diagnóstico de hidrocefalia aos 3 meses de idade, com necessidade de derivação ventrículo-peritoneal. Além disso, o paciente mantinha acompanhamento oftalmológico, já submetido a cirurgia ocular para exérese parcial de lipodermoide epibulbar – um coristoma ocular congênito benigno, ou seja, malformação composta por tecido normal em local anômalo, neste caso, tecido adiposo ectópico na conjuntiva bulbar (fig. 1).

Ao exame físico, identificou-se placa alopécica heterogênea no couro cabeludo, localizada na região do vértex, apresentando áreas de atrofia e outras com consistência amolecida, semelhante à do tecido adiposo, de aspecto clínico compatível com *nevus psiloliparus* (fig. 1). A histopatologia de uma área da lesão foi sugestiva de aplasia *cutis*. Observou-se também a presença de efélides na região axilar ipsilateral aos achados oculares e neurológicos (fig. 2). Outras anomalias, como craniossinostose da sutura sagital, baixa estatura, implantação baixa dos cabelos em forma de "V" na região cervical posterior, orelha direita de implantação baixa com hélice dobrada, lábios finos com eversão do lábio superior, e dedos sobrepostos, compatíveis com clinodactilia, também foram evidenciados. A ressonância magnética (RNM) revelou múltiplos lipomas intracranianos, bem como em topografia frontoparietal direita, espessamento do tecido correspondente clinicamente a área de placa alopécica (fig. 3). Com base no quadro clínico, nos achados histopatológicos e nos resultados da RNM, foi feito o diagnóstico de ECCL.

A ECCL representa fenótipo neurocutâneo clínico e genético distinto, caracterizado por alterações dermatológicas, oculares e neurológicas. O diagnóstico definitivo

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501276>

☆ Como citar este artigo: Palhano ACM, Neumayer JMO, Ferradoza MTN, Samorano LP, Rivitti-Machado MC, Oliveira ZNP. Encefalocraniocutaneous Lipomatosis: a rare and sporadic phakomatosis. *An Bras Dermatol.* 2026;101:501276.

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

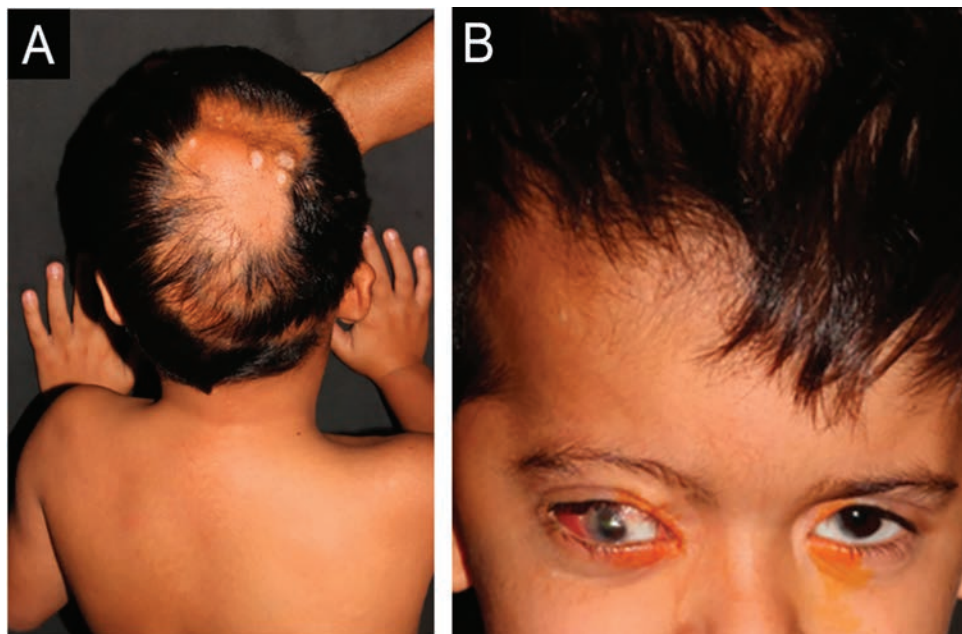


Figura 1 (A) Aplasia *cutis* sobre uma placa de alopecia normocrômica na região do vértex. (B) Lipodermoides oculares ipsilaterais e orelha direita de implantação baixa.



Figura 2 Efélides axilares ipsilaterais aos achados oculares e neurológicos.

da doença baseia-se em critérios maiores e menores, distribuídos entre os três sistemas acometidos (tabela 1).^{5,6} A condição pertence ao grupo das RASopatias, um conjunto de síndromes genéticas causadas por mutações em genes que regulam a via de sinalização RAS-MAPK.² Essas afecções compartilham mecanismos moleculares semelhantes e podem apresentar manifestações clínicas sobrepostas.

As manchas café com leite, já descritas em casos de ECCL, estão também presentes em outras RASopatias, como a NF1 e a síndrome cardiofaciocutânea.⁷ Adicionalmente, observamos efélides axilares, manifestação ainda não documentada em associação com ECCL, mas que poderia ser explicada pelo mesmo mecanismo patogênico. Esse padrão é observado em outras RASopatias, como a síndrome de neurofibromatose-Noonan, a NF1 e a síndrome de Legius, reforçando a possibilidade de sobreposição fenotípica mediada pela ativação da via RAS-MAPK.^{7,8}

Os diagnósticos diferenciais incluem a síndrome oculocerebrocutânea ou síndrome de Delleman, a síndrome de Proteus, a síndrome do nevo epidérmico e a síndrome de Schimmelpenning.^{7,9,10} A estratégia terapêutica depende dos sintomas apresentados. A ventriculostomia endoscópica do terceiro ventrículo é geralmente preferida para alívio da hipertensão intracraniana em casos de hidrocefalia.¹¹ A cirurgia é recomendada para lipomas medulares sintomáticos, visando preservar a função neurológica; o acompanhamento é essencial para monitorar a progressão das lesões lipomatosas e prevenir deformidades vertebrais.¹¹

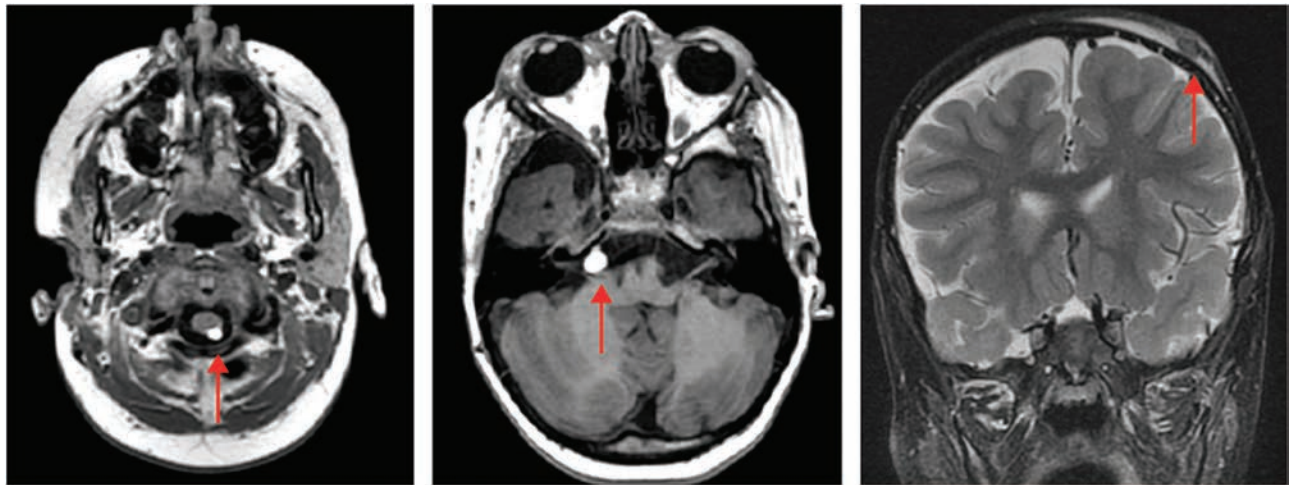


Figura 3 Ressonância nuclear magnética demonstrando lipoma na cisterna pontocerebelar direita e lipoma posterior à medula cervical. Nota-se ainda espessamento do tecido subcutâneo em topografia frontoparietal direita, correspondente clinicamente à área de placa alopecica.

Tabela 1 ECCL_Português

Sistema	Crítérios maiores	Crítérios menores	Achados do paciente
Olhos	1. Coristoma, com ou sem anomalias associadas	1. Anomalias de córnea ou de outras estruturas da câmara anterior 2. Coloboma ocular ou palpebral 3. Calcificação do globo ocular	Coristoma (maior), coloboma (menor)
Pele	1. Nevus psiloliparus (NP) confirmado 2. NP possível e ≥ 1 dos critérios cutâneos menores (critérios 2-5) 3. ≥ 2 critérios menores entre os critérios 2-5	1. Alopecia irregular ou em faixas, não cicatricial 2. Lipoma(s) subcutâneo(s) na região frontotemporal 3. Aplasia/ hipoplasia focal da pele no couro cabeludo 4. Pequenas lesões nodulares na pele das pálpebras ou entre o canto externo do olho e o trago	NP possível (maior), lipomas subcutâneos na região frontotemporal, alopecia não cicatricial, aplasia focal da pele (confirmada por biopsia)
Sistema nervoso central (SNC)	1. Lipoma intracraniano 2. Lipoma intraspinal 3. ≥ 2 critérios menores	1. Vasos intracranianos anormais 2. Cisto aracnóide ou outra anomalia das meninges 3. Atrofia completa ou parcial de um hemisfério cerebral 4. Cisto porencefálico 5. Ventriculos dilatados assimetricamente ou hidrocefalia 6. Calcificações (exceto nos gânglios da base)	Lipoma intracraniano (maior), redução volumétrica dos lobos frontal e temporal direitos, proeminência difusa dos espaços de líquido no lado direito, pequeno cisto aracnoide na fossa craniana média direita
Outros	1. Tumor de mandíbula (osteoma, odontoma ou fibroma ossificante) 2. Cistos ósseos múltiplos 3. Coartação da aorta	N/A	N/A

Caso definitivo.

1. Envolvimento de três sistemas, com critérios maiores em ≥ 2 deles; ou
2. Envolvimento de três sistemas, com *nevus psiloliparus* (NP) confirmado ou possível e ≥ 1 dos critérios cutâneos menores (critérios 2-5); ou
3. Envolvimento de dois sistemas com critérios maiores, sendo que um deles deve incluir *nevus psiloliparus* confirmado ou possível e ≥ 1 dos critérios cutâneos menores (critérios 2-5)

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Ana Clara Maia Palhano: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final.

Julia Maria de Oliveira Neumayer: Análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final.

Milene Tiburcio Narenti Ferradoza: Análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final.

Luciana Paula Samorano: Atuação clínica no caso; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final.

Maria Cecilia Rivitti-Machado: Atuação clínica no caso; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final.

Zilda Najjar Prado de Oliveira: Orientação do estudo; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Hiram Larangeira de Almeida Jr.

Referências

1. Subbiah D, Asiff N, Hamzah N, Samsudin A. Encephalocraniocutaneous lipomatosis: A case report and literature review. *Cureus*. 2022;14:e32498.
2. Richters R, Seyger M, Meeuwis K, Rinne T, Eijkelenboom A, Willemsen M. Oculoectodermal syndrome – encephalocraniocutaneous lipomatosis associated with NRAS mutation. *Acta Derm Venereol*. 2020;100:adv00121.

3. Ruggieri M, Polizzi A, Marceca GP, Catanzaro S, Praticò AD, Di Rocco C. Introduction to phacomatoses (neurocutaneous disorders) in childhood. *Childs Nerv Syst*. 2020;36:2229–68.
4. Happle R, Küster W. Nevus psiloliparus: A distinct fatty tissue nevus. *Dermatology*. 1998;197:6–10.
5. Sofiatti AA, Cirto AG, Arnone M, Romiti R, Santi C, Leite C, Sotto M. Encephalocraniocutaneous lipomatosis: clinical spectrum of systemic involvement. *Pediatr Dermatol*. 2006;23:27–30.
6. Siddiqui S, Naaz S, Ahmad M, Khan ZA, Wahab S, Rashid BA. Encephalocraniocutaneous lipomatosis: A case report with review of literature. *Neuroradiol J*. 2017;30:578–82.
7. Jafry M, Sidbury R. RASopathies. *Clin Dermatol*. 2020;38:455–61.
8. Lopes FC, Schroeder C, Patel B, Levy ML. Review of encephalocraniocutaneous lipomatosis. *Semin Pediatr Neurol*. 2024;52:101166.
9. Pathak S, Garg A, Kumar J. Encephalocraniocutaneous lipomatosis: A rare congenital neurocutaneous syndrome. *Radiol Case Rep*. 2020;15:576–9.
10. Ono H, Yamaguchi R, Arai M, Togi S, Ura H, Niida Y, Shimizu A. Schimmelpenning-feuerstein-mims syndrome induced by hras gly12ser somatic mosaic mutation: Case report and literature review. *J Dermatol*. 2023;50:1213–5.
11. Pavanello M, Piro L, Roggero A, Rossi A, Cataldi M, Piatelli G. Navigating the complexities of encephalocraniocutaneous lipomatosis: A case series and review. *Childs Nerv Syst*. 2024;40:1251–8.

Ana Clara Maia Palhano *,
Julia Maria de Oliveira Neumayer ,
Milene Tiburcio Narenti Ferradoza ,
Luciana Paula Samorano ,
Maria Cecilia Rivitti-Machado 
e Zilda Najjar Prado de Oliveira 

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

* Autor para correspondência.

E-mail: anaclaramaiapalhano@hotmail.com (A.C. Palhano).

Recebido em 17 de abril de 2025; aceito em 10 de junho de 2025

CARTAS - CASO CLÍNICO

Fibromas discoides múltiplos familiares: características clínicas e breve revisão da literatura[☆]



Prezado Editor,

Os fibromas discoides múltiplos familiares (FDMF) constituem genodermatose extremamente rara (OMIM 190340) que se apresenta clinicamente com múltiplas pápulas cupuliformes, da cor da pele, localizadas principalmente na face, pescoço, tronco e especialmente no pavilhão auricular¹. Embora o FDMF se assemelhe clinicamente à síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD; OMIM 135150), ele foi reconhecido como entidade distinta com base em suas características clínicas específicas e perfil genético^{1,2}.

O paciente índice (Paciente nº 1) é um homem de 25 anos que apresentou múltiplas pápulas assintomáticas na face, orelhas, tronco e extremidades. As lesões começaram no início da adolescência e aumentaram em número e tamanho desde então. O exame dermatológico revelou múltiplas pápulas pequenas, firmes e da cor da pele na região central da face, mais proeminentemente no pavilhão auricular (fig. 1), tronco e membros inferiores. O exame histopatológico revelou proliferação fibrovascular discoide bem delimitada, compatível com fibroma discoide (fig. 2). Nenhuma mutação foi detectada na análise genética dos *loci* FLCN, PTEN, TSC1 e TSC2. Os exames de imagem radiológica dos pulmões, rins e cérebro foram normais. Ao avaliar a família do paciente, não foi constatada consanguinidade parental; o paciente tinha apenas um irmão. Pápulas múltiplas semelhantes foram detectadas na região central da face e no pavilhão auricular (fig. 3) de sua mãe (47 anos, Paciente nº 2), e em menor número na face, pavilhão auricular e pescoço do irmão mais novo (22 anos, Paciente nº 3). Suas lesões também começaram no início da adolescência. Os resultados patológicos, genéticos e radiológicos dos Pacientes nº 2 e 3 foram os mesmos.



Figura 1 Fibromas discoides no Paciente nº 1. Múltiplas pequenas pápulas normocrômicas no pavilhão auricular.

A revisão da literatura e as características dos pacientes estão resumidas na tabela 1. Os diagnósticos diferenciais clínicos de múltiplas pápulas da cor da pele incluem a síndrome de BHD, fibrofoliomas múltiplos, tricoepiteliomas, complexo de esclerose tuberosa, síndrome de Cowden e síndrome de Brooke-Spiegler¹⁻⁴. A FDMF difere dessas afecções por sua idade precoce característica de início, envolvimento preferencial do pavilhão auricular, histopatologia distinta compatível com fibroma discoide, ausência de manifestações sistêmicas e seu perfil genético diferente.

Geneticamente, a FDMF é definida pela ausência de mutações no gene *FLCN*, embora um estudo recente sugira possível ligação com um locus no cromossomo 5, incluindo o gene *FNIP1*⁴. Embora não esteja totalmente esclarecido, a herança autossômica dominante foi descrita para a maioria dos pacientes. Além disso, na família relatada, o fato de a mãe e seus dois filhos homens serem afetados, apesar de não haver indivíduos afetados nos antepassados, sugere que uma mutação *de novo* na mãe foi herdada de forma autossô-

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501268>

[☆] Como citar este artigo: Gokyayla E, Gunduz K, Temiz P. Familiar multiple discoid fibromas: clinical features and a brief overview of the literature. An Bras Dermatol. 2026;101:501268.

Tabela 1 Visão geral dos casos de fibroma discoide múltiplo familiar na literatura

Referência	Nº de famílias e pacientes	Idade de início	Distribuição e morfologia das lesões	Histopatologia	Achados genéticos	Achados sistêmicos	Manejo e resultados
Starink et al. (J Am Acad Dermatol, 2012)	9 famílias (27 pacientes)	Infância ou adolescência (alguns já aos 1–3 anos)	Acomete principalmente o pavilhão auricular e a região central da face (nariz, região bucinadora). As lesões são pápulas fibrosas em forma de cúpula, com 1 a 4 mm de diâmetro, frequentemente com telangiectasias	Proliferações fibrovasculares bem delimitadas (“fibromas discoides”). Ausência de proliferação epitelial folicular como a observada no fibrofolículo. Frequentemente, observa-se foliculo piloso curvado na periferia	Nenhuma mutação patogênica no gene <i>FLCN</i> . A ligação ao <i>locus</i> BHD foi excluída pela análise de segregação	Cistos renais esporádicos raros, mas sem tumores renais. Sem pneumotórax	Métodos predominantemente cirúrgicos ou destrutivos (p. ex.: excisão, curetagem) por razões estéticas. Curso benigno sem envolvimento de órgãos. Enfatiza a distinção clínica/genética de BHD
Wee et al. (Br J Dermatol, 2013)	2 irmãos (nenhum outro parente afetado)	Idade com 5 anos; irmã na adolescência	Face (nariz, região malar) e pavilhões auriculares. Menos lesões no tronco e membros. Pápulas firmes múltiplas	Arquitetura de “fibroma discoide”. Algumas lesões exibem padrão único “queloide”: faixas espessas de colágeno hialinizado circundadas por células fusiformes ou semelhantes a histiócitos. Ausência de cordões epiteliais semelhantes a fibrofolículos	FLCN negativo. TSC1/TSC2 negativo	Ausência de lesões pulmonares ou renais. Ausência de padrão familiar evidente (possível herança autossômica recessiva ou mosaicismo germinativo)	As abordagens cirúrgicas produziram resultados estéticos insatisfatórios. O uso tópico de rapamicina (1 mg/mL) uma vez ao dia levou à regressão significativa das pápulas
Tong et al. (Cureus, 2017)	15 famílias (44 pacientes), 1 paciente de 39 anos diagnosticado pela primeira vez	Normalmente na infância ou no início da idade adulta (varia entre famílias)	Principalmente na face (região bucinadora, nariz) e pavilhões auriculares, às vezes no tronco. Pápulas pequenas e firmes, ocasionalmente telangiectáticas	Lesões fibrosas benignas, descritas como “tricrodiscomas” ou “fibromas discoides”. Ausência de filamentos epiteliais centrais típicos de fibrofolículo; foliculo piloso periférico pode estar presente	A mutação <i>FLCN</i> geralmente é negativa ou apresenta variantes benignas. Nenhuma alteração patogênica na foliculina foi encontrada	Cisto renal simples em um caso. Não há pneumotórax ou tumores renais. Não há malignidade sistêmica	Lesões benignas; tratamentos excisionais ou ablativos realizados principalmente por motivos estéticos. Não foram relatadas transformações malignas
van de Beek et al. (J Hum Genet, 2023)	10 famílias	Não foi especificamente mencionado	Face, pavilhões auriculares. Múltiplos “tricrodiscomas” clinicamente descritos como FDMF	Relatado como consistente com o espectro de “tricrodiscoma/fibroma discoide”. Sem filamentos epiteliais do tipo fibrofolículo	FLCN negativo. A análise de ligação revelou um <i>locus</i> no cromossomo 5 (incluindo <i>FNIP1</i>) em 9 de 10 famílias. Uma variante de <i>frameshift</i> em <i>FNIP1</i> foi detectada na maioria das famílias; também foi encontrada uma variante <i>missense</i> rara em <i>PDGFRB</i> com co-segregação	Não há menção de envolvimento de órgãos	Sem detalhes específicos sobre o manejo

BHD, síndrome de Birt-Hogg-Dubé; *FLCN*, gene da foliculina; FDMF, fibroma discoide múltiplo familiar; *FNIP1*, proteína 1 de interação com a foliculina; *PDGFRB*, receptor beta do fator de crescimento derivado de plaquetas; TSC, complexo de esclerose tuberosa.

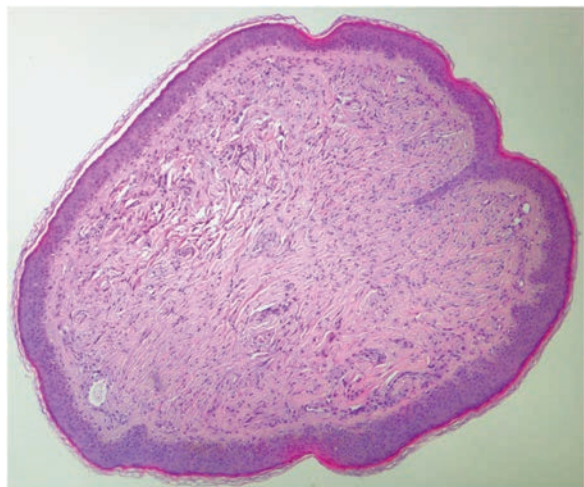


Figura 2 Exame histopatológico de fibroma discoide (Paciente n° 1). Proliferação fibrovascular discoide bem delimitada (Hematoxilina & eosina, 40 ×).



Figura 3 Fibromas discoides no Paciente n° 2. Múltiplas pápulas normocrômicas na pavilhão auricular.

mica dominante. A observação de que o número e o tamanho dos fibromas discoides foram maiores na paciente com mais idade – a mãe (Paciente n° 2) – e menores no paciente mais jovem – o irmão (Paciente n° 3) – sugere que a carga da doença se acumula progressivamente ao longo do tempo.

Em relação ao tratamento, métodos cirúrgicos destrutivos podem ser usados no tratamento de fibromas discoides. O uso tópico de rapamicina foi relatado como benéfico em um relato de caso³. Foi realizada eletrocirurgia para as lesões nos pavilhões auriculares dos pacientes aqui relatados. No entanto, durante o seguimento, as lesões mostraram tendência à recorrência.

Em conclusão, os presentes achados enfatizam que o reconhecimento clínico e a caracterização genética cuidadosa continuam sendo desafios fundamentais no FDMF. Melhor compreensão de sua base genética pode aprimorar o diagnóstico, o aconselhamento e as estratégias terapêuticas para essa entidade rara.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Ece Gokyayla: Contribuiu para a concepção e o planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; análise e interpretação dos dados; e elaboração e redação do manuscrito. Também realizou a revisão crítica do manuscrito e aprovou a versão final do manuscrito.

Kamer Gunduz: Contribuiu para a revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; e realizou a revisão crítica do manuscrito. Também aprovou a versão final do manuscrito.

Peyker Temiz: Contribuiu para a obtenção, análise e interpretação dos dados e aprovação 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. Tong Y, Coda AB, Schneider JA, Hata TR, Cohen PR. Familial multiple trichodiscomas: case report and concise review. *Cureus*. 2017;9:e1596.
2. Starink TM, Houweling AC, van Doorn MB, Leter EM, Jaspars EH, van Moorselaar RJ, et al. Familial multiple discoid fibromas: a look-alike of Birt-Hogg-Dubé syndrome not linked to the FLCN locus. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:259.e1-9.
3. Wee JS, Chong H, Natkunarajah J, Mortimer PS, Moosa Y. Familial multiple discoid fibromas: unique histological features and therapeutic response to topical rapamycin. *Br J Dermatol*. 2013;169:177-80.
4. van de Beek I, Glykofridis IE, Tanck MWT, Luijten MNH, Starink TM, Balk JA, et al. Familial multiple discoid fibromas is linked to a locus on chromosome 5 including the FNIP1 gene. *J Hum Genet*. 2023;68:273-9.

Ece Gokyayla ^{a,*}, Kamer Gunduz ^b
e Peyker Temiz ^c

^a *Departamento de Dermatologia e Venereologia, Uşak
Training and Research Hospital, Uşak, Turquia*

^b *Departamento de Dermatologia e Venereologia, Manisa
Celal Bayar University, Manisa, Turquia*

^c *Departamento de Patologia, Manisa Celal Bayar
University, Manisa, Turquia*

* Autor para correspondência.

E-mail: ece.gokyayla@ege.edu.tr (E. Gokyayla).

Recebido em 18 de julho de 2025; aceito em 6 de agosto de
2025



CARTAS - CASO CLÍNICO

Carcinoma hemorrágico: apresentação clínica incomum de metástase cutânea de adenocarcinoma pulmonar☆☆



Prezado Editor,

Metástases cutâneas (MC) são raras e ocorrem em 1% a 5% dos pacientes com neoplasias malignas internas. Embora possam, por vezes, ser a primeira manifestação de um câncer primário, são tipicamente detectadas em pacientes com histórico conhecido de malignidade. Em média, o intervalo entre o diagnóstico do tumor primário e o aparecimento de MC é de 2,9 anos.¹ Os tumores primários mais comuns que dão origem a MC são melanoma e adenocarcinoma de mama e pulmão.¹⁻³ No câncer de pulmão, o adenocarcinoma é o subtipo com maior frequência de MC (2,95%), superando o carcinoma epidermoide (1,16%) e o carcinoma de pequenas células (0,81%).¹ As MC podem apresentar-se pleomórficas; nódulos dérmicos são a manifestação mais comum. Um subtipo raro é o carcinoma hemorrágico, caracterizado por placas violáceas e endurecidas com infiltração tumoral em vasos sanguíneos e linfáticos.^{1,3,4}

Apresenta-se o caso de paciente do sexo feminino, de 58 anos, com diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar primário e metástases cerebrais em estágio IV. Ela recebeu tratamento combinado com cirurgia, radioterapia e quimioterapia convencional. Em virtude da progressão dos linfonodos durante o seguimento, iniciou-se o tratamento com nivolumabe, completando oito ciclos com resposta insatisfatória. A paciente desenvolveu placas violáceas-purpúricas progressivamente extensas com algumas áreas infiltradas na hemiface esquerda, pescoço, esterno, ombros, mamas e axilas, associadas a prurido e sensação de queimação (fig. 1A-D). A paciente foi enca-

minhada ao serviço de dermato-oncologia com suspeita de reação adversa ao nivolumabe, e uma biópsia incisional mostrou derme infiltrada por ninhos de células epiteliais atípicas com extensa permeação em vasos sanguíneos e linfáticos (fig. 2A-B). A imuno-histoquímica mostrou forte positividade para citoqueratina 7, TTF1 e napsina A (fig. 2C-E), confirmando o diagnóstico de MC de adenocarcinoma pulmonar pouco diferenciado. Foi realizada braquiterapia (BT), resultando em redução significativa da extensão da lesão, infiltração e sintomas. A paciente foi submetida a múltiplos ciclos de radioterapia ao longo da evolução da doença. Inicialmente, foi administrada radioterapia de todo o cérebro (WBRT, do inglês *whole-brain radiotherapy*) com 30 Gy em dez frações, seguida de um reforço no leito cirúrgico com 36 Gy em dez frações após a ressecção das metástases cerebrais. Para a linfadenopatia cervical dolorosa, foi administrada radioterapia externa paliativa (EBRT, do inglês *external beam radiotherapy*) com 20 Gy em quatro frações. As MC envolvendo a hemiface, pescoço, tórax, ombros e axilas foram tratadas com BT de superfície utilizando um molde personalizado, administrando 20 Gy em quatro frações, resultando em melhora clínica significativa. Além disso, as metástases ósseas torácicas sintomáticas receberam dose paliativa única de 8 Gy por meio de teleterapia. Não foi utilizada teleterapia com elétrons para as lesões cutâneas. Posteriormente, foi prescrito erlotinibe, e as lesões cutâneas continuaram a melhorar (fig. 3A-C). A doença permaneceu estável temporariamente por alguns meses, antes de progredir com metástase óssea e deterioração progressiva, levando ao óbito da paciente.

Metástases cutâneas, embora raras, indicam disseminação sistêmica e geralmente estão associadas a prognóstico ruim, com sobrevida mediana inferior a um ano.¹ O desenvolvimento de MC ocorre principalmente por invasão vascular (linfática ou hematogênica), causada por um fenômeno complexo que ocorre simultaneamente ao desenvolvimento do tumor primário.⁵ O tumor que metastatiza para a pele com maior frequência é o melanoma, seguido por tumores de mama (24%), rim (4%), ovário (3,8%), bexiga (3,6%), pulmão (3,4%), colorretal (3,4%) e próstata (0,7%).⁶ Em relação ao câncer de pulmão, suas principais localizações de MC são o tórax anterior, abdome, face e pescoço.⁷ Clinicamente, MC podem apresentar quadro pleomórfico; os nódulos dérmicos são a manifestação mais frequentemente observada.^{1,3} Em geral, tendem a aparecer próximos ao local do tumor primário, embora isso nem sempre ocorra.^{1,3} Podem mimetizar tumo-

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501286>

☆ Como citar este artigo: Lobos-Guede N, Hartmann D, Villaroel FC, Concha PM, Silva-Hirschberg C, Barros MD. Hemorrhagic cutaneous carcinoma: an uncommon clinical presentation of cutaneous metastasis from pulmonary adenocarcinoma. *An Bras Dermatol*. 2026;101:501286.

☆☆ Trabalho realizado no National Cancer Institute, Santiago, Chile.



Figura 1 Presença de extensas placas violáceas-purpúricas com algumas áreas infiltradas na hemiface esquerda, pescoço, esterno, ombros, mamas e axilas, associadas a prurido e queimação.

res benignos e malignos, múltiplas dermatoses e lesões vasculares, manifestando-se como placas inflamatórias, lesões fibróticas, esclerodermiformes, semelhantes a vasculite, ceratoacantomas e granulomas piogênicos, entre outras.³ Um tipo especial e muito incomum de MC é o carcinoma hemorrágico. Trata-se de subtipo inflamatório de MC caracterizado por placas violáceas, purpúricas e endurecidas que, ao exame histológico, mostram infiltração de células tumorais em vasos sanguíneos, linfáticos ou ambos.⁴ Até o momento, foi descrito apenas em número limitado de pacientes com tumores primários na mama e no ducto salivar.⁴ Quando possível, a ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha, pois reduz a carga tumoral, melhora a funcionalidade, a qualidade de vida e até mesmo, parcialmente, a sobrevida.³ Nos casos em que a cirurgia não é viável, a combinação de terapias aplicadas diretamente

na pele e imunoterapia tem se mostrado mais eficaz do que cada tratamento isoladamente.³ Uma metanálise de Spratt et al. relatou altas taxas de resposta e baixas taxas de recorrência após o uso de terapias direcionadas à pele.⁸ Dentre as modalidades disponíveis, que incluem eletroquimioterapia, terapia fotodinâmica, radioterapia, terapia intralesional e terapia tópica, a eletroquimioterapia se destaca como a mais eficaz.^{3,8} No presente caso, o uso de BT isoladamente apresentou excelentes resultados, reduzindo a extensão da lesão, a infiltração e os sintomas. Após a introdução do erlotinibe, foi alcançada sinergia terapêutica, otimizando a resposta. Que seja de conhecimento dos autores, este é o primeiro caso relatado de MC de adenocarcinoma pulmonar com morfologia hemorrágica. Este caso é importante porque ressalta a necessidade de os dermatologistas estarem cientes das diversas manifestações

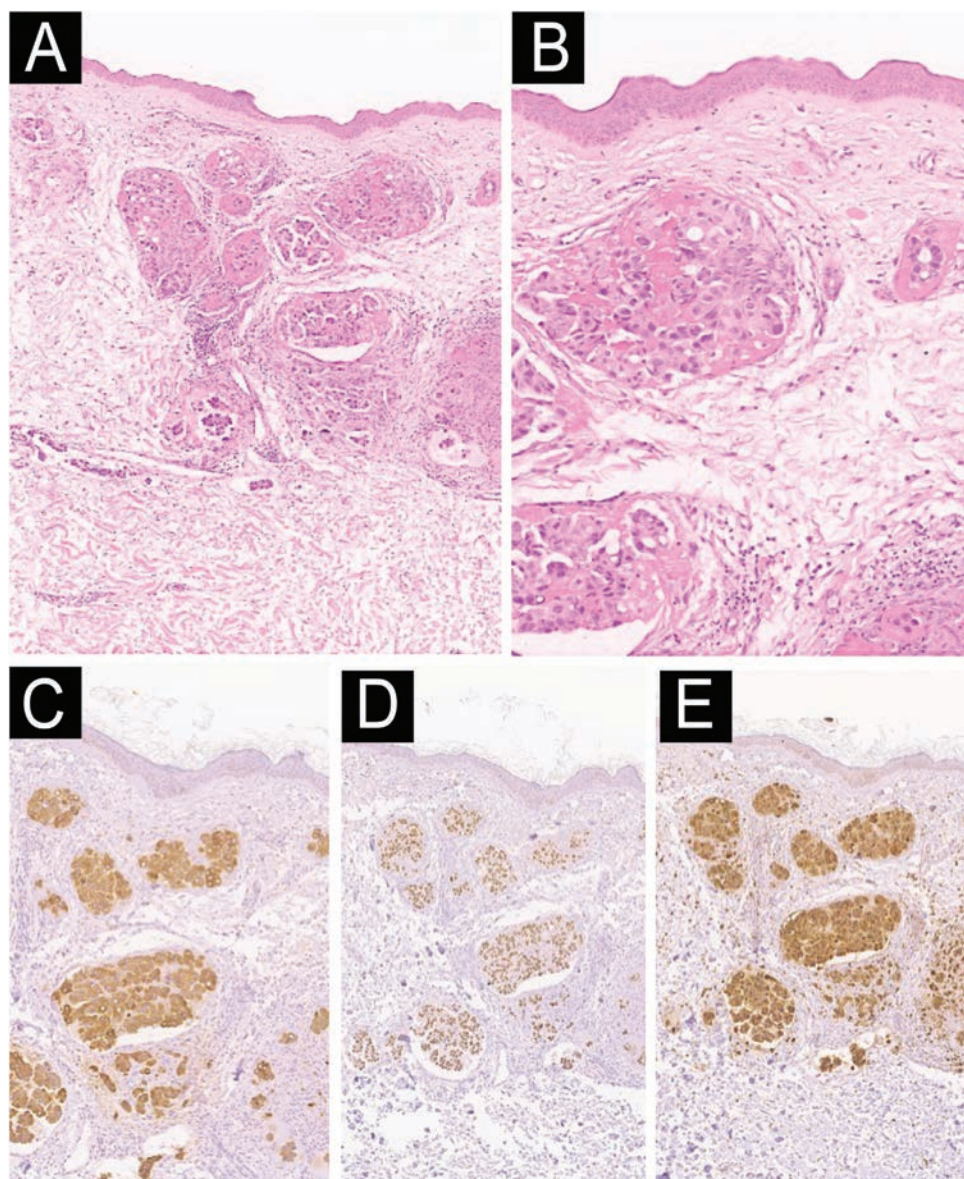


Figura 2 (A) Coloração com hematoxilina & eosina revela extensa infiltração maligna da derme e do tecido subcutâneo por células epiteliais atípicas dispostas em estruturas glandulares irregulares, algumas das quais demonstram permeação intravascular. (B) Em maior aumento ($400\times$), as células tumorais exibem pleomorfismo acentuado, nucléolos proeminentes e aumento da atividade mitótica. (C–E) A imuno-histoquímica demonstra forte e difusa positividade para citoqueratina 7 (CK7), fator de transcrição tireoidiano 1 (TTF-1) e napsina A, corroborando o diagnóstico de adenocarcinoma metastático de origem pulmonar.

de MC, que pode melhorar o manejo clínico e a resposta terapêutica.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Nelson Lobos-Guede: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; participação intelectual

em conduta propedêutica e/ou terapêutica do caso estudado; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Dan Hartmann: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Felipe Carvajal Villarroel: Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica do caso estudado; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Paloma Matus Concha: Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica do caso estudado;



Figura 3 Melhora cutânea com diminuição das placas violáceas na parte superior do corpo e no rosto após o início do tratamento com erlotinibe.

revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Catalina Silva-Hirschberg: Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica do caso estudado; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Magdalena Delgado Barros: Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica do caso estudado; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade

Referências

1. Kwa MC, Dulmage BO, Shastri JL, Yazdan P, Choi JN. Rare presentation of cutaneous lung cancer metastasis presenting as carcinoma erysipeloide. JAAD Case Rep. 2019;5:332–5.

2. Guddati AK, Marak CP. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis due to renal cell carcinoma. *Case Rep Oncol.* 2012;5:246–52.
3. Strickley JD, Jenson AB, Jung JY. Cutaneous metastasis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33:173–97.
4. Cohen PR, Kurzrock R. Cutaneous metastatic cancer: Carcinoma hemorrhagictoides presenting as the shield sign. *Cureus.* 2021;13:e12627.
5. Souza BCE, Miyashiro D, Pincelli MS, Sanches JA. Cutaneous metastases from solid neoplasms – literature review. *An Bras Dermatol.* 2023;98:571–9.
6. Krathen RA, Orengo IF, Rosen T. Cutaneous metastasis: A meta-analysis of data. *South Med J.* 2003;96:164–7.
7. Martínez MCFA, Parra-Blanco V, Izquierdo JAA, Fernández RMS. Cutaneous metastases of internal tumors. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:841–53.
8. Spratt DE, Gordon Spratt EA, Wu S, DeRosa A, Lee NY, Lacouture ME, et al. Efficacy of skin-directed therapy for cutaneous metastases from advanced cancer: A meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2014;32:3144–55.

Nelson Lobos-Guede ^{a,b,c,d,*}, Dan Hartmann ^b,
 Felipe Carvajal Villarroel ^c, Paloma Matus Concha ^d,
 Catalina Silva-Hirschberg ^d
 e Magdalena Delgado Barros ^{b,e}

^a *Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Serviço de Dermato-Oncologia, National Cancer Institute, Santiago, Chile*

^b *Departamento de Dermatologia, Faculty of Medicine, Universidad de Chile, Santiago, Chile*

^c *Departamento de Radioterapia, National Cancer Institute, Santiago, Chile*

^d *Departamento de Dermatologia, Faculty of Medicine, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile*

^e *Departamento de Patologia, National Cancer Institute, Santiago, Chile*

* Autor para correspondência.

E-mail: nelsonlobosguede@gmail.com (N. Lobos-Guede).

Recebido em 11 de abril de 2025; aceito em 23 de junho de 2025

CARTAS - CASO CLÍNICO

Nova mutação esporádica c.2687G>T (p.Gly896Val) no gene *CYLD* em múltiplos tricoepiteliomas☆☆☆



Prezado Editor,

O tricoepitelioma múltiplo (TEM) é neoplasia autossômica dominante rara, caracterizada por múltiplas pápulas da cor da pele, principalmente na face¹. Está associado a mutações no gene supressor de tumor *CYLD* e tem origem na unidade pilossebácea². Mutações variantes no gene *CYLD* estão associadas a doenças do espectro cutâneo *CYLD*, como a síndrome de Brooke-Spiegler, a cilindromatose familiar e o tricoepitelioma familiar múltiplo³. Embora os casos familiares sejam predominantes, mutações *de novo* no gene *CYLD* são raramente documentadas, limitando as correlações genótipo-fenótipo e a orientação do aconselhamento genético. Aqui, relata-se um caso de TEM apresentando uma nova mutação *missense* esporádica no gene *CYLD*.

Paciente do sexo feminino, de 31 anos, apresentou lesões papulares assintomáticas nos sulcos nasolabiais, nariz e fronte, que surgiram inicialmente durante o primeiro mês de vida e aumentaram progressivamente em número ao longo do tempo (fig. 1). As lesões começaram na região perinasal e posteriormente afetaram o couro cabeludo e as extremidades. Nenhum outro tumor cutâneo, como cilindroma ou espiadenoma, foi detectado. A paciente negou histórico familiar de lesões semelhantes e não havia consanguinidade conhecida. O exame físico revelou múltiplas lesões papulares firmes, assintomáticas e normocrômicas, com 0,2 a 0,4 cm de diâmetro, nas margens nasais bilaterais e na fronte (fig. 1). Múltiplas lesões nodulares moles foram observadas na região occipital e no couro cabeludo (fig. 2), juntamente com um nódulo de 1,4 cm na superfície extensora do cotovelo direito e pápulas hiperkeratóticas no dorso dos dedos do pé esquerdo. O exame



Figura 1 Múltiplas pápulas normocrômicas (0,5–2 mm) distribuídas simetricamente na região central da face, compatíveis com tricoepiteliomas.

dermatoscópico revelou arquitetura regular com bordas bem definidas, vasos finos e irregulares localizados periféricamente e áreas brancas opacas na lesão, sugestivas de tricoepitelioma (fig. 3). Não foram observados sinais dermatoscópicos de carcinoma basocelular (CBC) ou adenoma sebáceo. Os exames laboratoriais não apresentaram anormalidades. Foi realizada biópsia por *punch* de uma lesão na margem nasal, com diagnósticos diferenciais clínicos incluindo adenoma sebáceo, siringoma e tricoepitelioma. O exame histopatológico revelou características compatíveis com tricoepitelioma, caracterizado por ilhas de células basais, estruturas mesenquimais papilares e cistos contendo

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501282>

☆ Como citar este artigo: Atilan AU, Cetin N. Novel sporadic c.2687G>T (p.Gly896Val) *CYLD* mutation in multiple trichoepitheliomas. *An Bras Dermatol.* 2026;101:501282.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, School of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turquia.



Figura 2 Múltiplos nódulos moles na região occipital, clinicamente compatíveis com tricoepiteliomas múltiplos.

queratina lamelar na derme. A análise da sequência de DNA abrangendo todos os éxons codificantes (9–20) e limites éxon-intron do gene *CYLD* foi realizada usando sequenciamento de Sanger capilar bidirecional, como descrito anteriormente^{2,3}. Essa análise revelou uma variante heterozigótica, NM_015247.2:c.2687G>T (p.Gly896Val), localizada no éxon 20, com outras mutações relatadas anteriormente também mostradas na fig. 4^{4,5}. A paciente foi encaminhada para aconselhamento genético. Em virtude de restrições financeiras, o tratamento a *laser* não foi realizado. Em vez disso, lesões selecionadas foram tratadas com crioterapia e eletrocauterização; no entanto, essas intervenções foram descontinuadas em virtude de resultados cosméticos insatisfatórios. A paciente continua em seguimento clínico regular.

CYLD codifica uma deubiquitinase que regula NF- κ B e outras vias; mutações com perda de função são a base de várias síndromes de tumores anexiais^{4,6}. Mutações no gene *CYLD* geralmente ocorrem entre os éxons 9 e 20 e têm diferentes consequências fenotípicas⁵. Várias mutações no gene *CYLD*, como mutações de *splicing*, *frameshift*, *missense* e *nonsense*, identificadas nos últimos anos, contribuíram significativamente para a compreensão da diversidade fenotípica de doenças como TEM e síndrome de Brooke-Spiegler no espectro das síndromes cutâneas associadas ao *CYLD*^{2,3}.

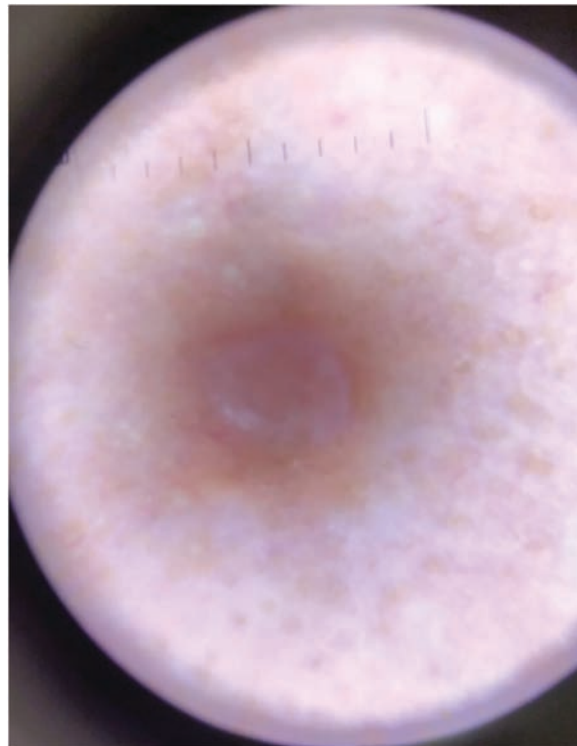


Figura 3 A dermatoscopia demonstra arquitetura regular da lesão com bordas bem definidas, vasos periféricos finos e irregulares e áreas centrais brancas opacas.

Geralmente, mutações *missense* do gene *CYLD* estão associadas a menor variação fenotípica em comparação com outros tipos de mutação, e a maioria delas são casos de tricoepitelioma familiar múltiplo⁵. Embora várias mutações tenham sido relatadas no éxon 20 do gene *CYLD* localizado em 16q12–q13, apenas uma única substituição na posição nucleotídica c.2687 – ou seja, c.2687G>C (p.Gly896Ala) – foi descrita anteriormente por España et al., em um caso familiar de TEM da Espanha⁷. Mutações no gene *CYLD*, que têm um padrão de herança autossômica dominante bem definido, também podem ser observadas esporadicamente, embora raramente^{8,9}.

Em conclusão, que seja de conhecimento dos autores, este é o primeiro relato esporádico da variante NM_015247.2:c.2687G>T (p.Gly896Val); relatos familiares anteriores estavam limitados a uma família espanhola. Embora não tenha sido possível realizar testes parentais e, portanto, o *status* de mutação *de novo* permaneça não confirmado, esse achado amplia o espectro mutacional conhecido de tumores cutâneos associados ao gene *CYLD* e destaca o valor potencial dos testes genéticos para *CYLD*, mesmo em casos não familiares. O relato desses casos não apenas contribui para o desenvolvimento do aconselhamento genético, mas também aprimora a compreensão da patogênese molecular das doenças cutâneas associadas ao *CYLD*. Mais pesquisas moleculares são necessárias para esclarecer o impacto funcional de novas variantes do *CYLD* na tumorigênese cutânea e para confirmar a patogenicidade da substituição p.Gly896Val.

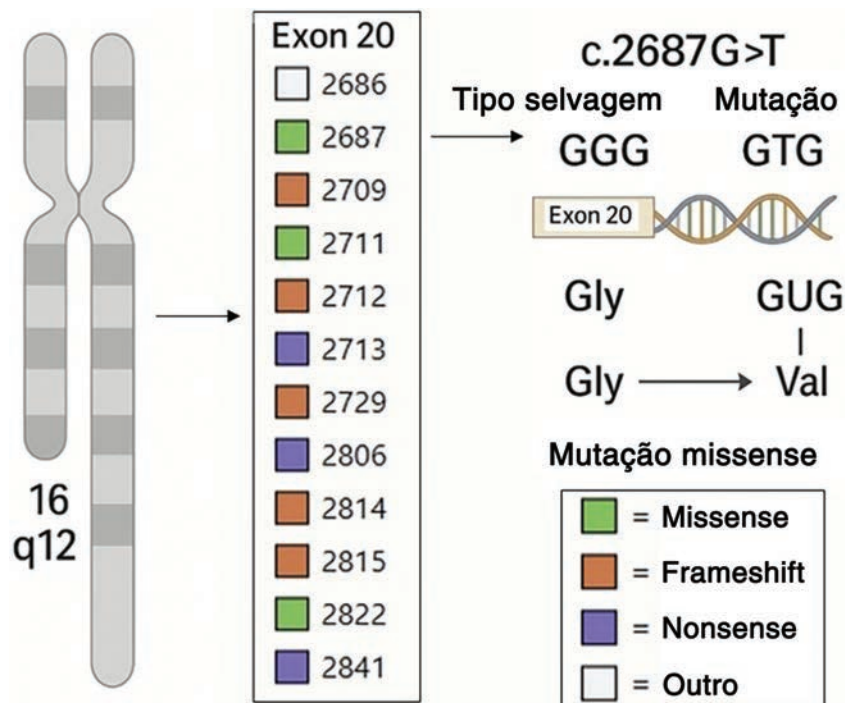


Figura 4 Figura esquemática do éxon 20 do gene *CYLD* mostrando a nova mutação *missense* NM_015247.2:c.2687G>T (p.Gly896Val) identificada na presente paciente (GGG → GTG; Gly → Val). Mutações associadas ao tricoepitelioma múltiplo relatadas anteriormente nesse éxon também são exibidas.[4,6] Os tipos de mutação são codificados por cores: verde, *missense*; laranja, *frameshift*; roxo, *nonsense*; cinza, outros (grandes deleções e rearranjos). Gly, glicina; Val, valina; TEM, tricoepitelioma múltiplo.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Ahmet Uğur Atılan: Concepção e planejamento do estudo; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Niyazi Cetin: Elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; revisão crítica da literatura.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Sílvia Alencar Marques

Referências

1. Nogueira TFD, Carneiro SGB, Wood LJA, Pegas JRP. Multiple familial trichoepithelioma: report of a disfiguring case. *An Bras Dermatol.* 2024;99:459–61.
2. Young AL, Kellermayer R, Szigeti R, Teszas A, Azmi S, Celebi JT. *CYLD* mutations underlie Brooke-Spiegler, familial cylindro-

matosis, and multiple familial trichoepithelioma syndromes. *Clin Genet.* 2006;70:246–9.

3. Parren L, Giehl K, van Geel M, Frank J. Phenotype variability in tumor disorders of the skin appendages associated with mutations in the *CYLD* gene. *Arch Dermatol Res.* 2018;310:599–606.
4. Marin-Rubio JL, Raote I, Inns J, Dobson-Stone C, Rajan N. *CYLD* in health and disease. *Dis Model Mech.* 2023;16:dmm050093.
5. Verhoeft KR, Ngan HL, Lui VWY. The cylindromatosis (*CYLD*) gene and head and neck tumorigenesis. *Cancers Head Neck.* 2016;1:10.
6. Alameda JP, Fernandez-Acenero MJ, Moreno-Maldonado R, Navarro M, Quintana R, Page A, et al. *CYLD* regulates keratinocyte differentiation and skin cancer progression in humans. *Cell Death Dis.* 2011;2:e208.
7. Espana A, Garcia-Amigot F, Aguado L, Garcia-Foncillas J. A novel missense mutation in the *CYLD* gene in a Spanish family with multiple familial trichoepithelioma. *Arch Dermatol.* 2007;143:1209–10.
8. Nasti S, Pastorino L, Bruno W, Gargiulo S, Battistuzzi L, Zavattaro E, et al. Five novel germline function-impairing mutations of *CYLD* in Italian patients with multiple cylindromas. *Clin Genet.* 2009;76:481–5.
9. Li ZL, Guan HH, Xiao XM, Hui Y, Jia WX, Yu RX, et al. Germline mutation analysis in the *CYLD* gene in Chinese patients with multiple trichoepitheliomas. *Genet Mol Res.* 2014;13:9650–5.

Ahmet Uğur Atılan * e Niyazi Cetin

Departamento de Dermatologia, School of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turquia

* Autor para correspondência.

E-mail: auatilan@pau.edu.tr (A.U. Atılan).

Recebido em 23 de maio de 2025; aceito em 29 de junho de 2025



CARTAS - CASO CLÍNICO

Necrobiose lipóidica ulcerada: apresentação clínica e histopatológica de dois casos☆☆



Prezado Editor,

A necrobiose lipóidica (NL) é doença granulomatosa rara que afeta mais mulheres do que homens. Sua etiopatogenia permanece inexplicada. Embora seja mais comumente associada ao diabetes insulino-dependente, a NL pode coexistir com disfunção tireoidiana, sarcoidose, artrite reumatoide e síndrome metabólica. Apresenta-se como placas amarelo-acastanhadas, circunscritas, atróficas com telangiectasias e bordas violáceas, localizadas geralmente na região pré-tibial. Cerca de 1/3 dos casos podem evoluir com ulcerações, frequentemente decorrentes de pequenos traumas.^{1,2}

Apresentamos dois casos de NL ulcerada para demonstrar os desafios diagnósticos e terapêuticos. O primeiro caso trata-se de paciente do sexo feminino, de 70 anos, diabética tipo 2, com bom controle glicêmico e não insulino-dependente, hipertensa, cardiopata. Acompanhada há 28 anos no ambulatório de dermatologia em virtude de quadro de NL nos membros inferiores com formação de úlceras recorrentes, inicialmente com diagnóstico de úlceras venosas (fig. 1). Ao ultrassom Doppler, sem alterações patológicas no sistema venoso profundo e superficial. O exame histopatológico mostrou alterações características da NL (fig. 2 A-B). Realizado desbridamentos cirúrgicos superficiais, medidas antiestase, curativos para lesões exsudativas e colonizadas (p. ex., hidrofibra com prata), uso oral de pentoxifilina, colchicina, gabapentina (para controle da dor) e sulfametoxazol-trimetropim (para controle das infecções recorrentes). A paciente evoluiu progressivamente para cicatrização após o início desse antibiótico, com

manutenção por três meses, embora ainda com lesões ativas da NL (fig. 3).

O segundo caso é paciente do sexo feminino, de 61 anos, diabética insulino-dependente, hipertensa, dislipidêmica, hipotireoideia, submetida à adrenalectomia em decorrente de carcinoma adrenal, em acompanhamento havia cinco anos no ambulatório de dermatologia, com início de placas hiperocrômicas, com centro atrófico e amarelado, com bordas bem definidas e acastanhadas na região pré-tibial do membro inferior esquerdo associado a prurido, com períodos de ulcerações e cicatrizações espontâneas (fig. 4 A). O exame histopatológico foi compatível com NL (fig. 2 C-D). A paciente foi submetida a desbridamento cirúrgico, corticoide tópico de alta potência quando as lesões estavam ativas na pele peri-úlceras e medidas antiestase, além de curativos, dependendo do estágio de cicatrização. Há cerca de um ano, houve cicatrização das lesões, sem recidiva (fig. 4 B).

A NL requer atenção e reconhecimento precoce pelos dermatologistas, endocrinologistas e clínicos em geral, e é um alerta para o rastreamento de diabetes em pacientes acometidos.¹ O diagnóstico requer a integração dos achados clínicos e histopatológicos. No exame histopatológico, a NL caracteriza-se por inflamação granulomatosa composta por histiócitos e células gigantes dispersas com fibrose dérmica e tecido conjuntivo necrobiótico, dispostos em um arranjo de "camadas de bolo". Os vasos sanguíneos que circundam o tecido conjuntivo necrobiótico frequentemente apresentam edema, fibrose e hialinização das células endoteliais. A epiderme geralmente não está envolvida, mas raramente pode estar atrófica ou ulcerada.³

A NL ulcerada tem diagnóstico diferencial com outras causas de úlceras crônicas de membros inferiores, principalmente a úlcera venosa.^{4,5} A placa da NL do presente caso foi inicialmente confundida com extensa lipodermatoesclerose. Entretanto, a paciente não apresentava doença venosa, conforme evidenciado na ultrassonografia venosa, e o histopatológico da lesão peri-úlceras confirmaram o diagnóstico de NL. A identificação tardia e o atraso no diagnóstico podem levar à progressão da doença, tornando-a recalcitrante, particularmente quando surge ulceração.⁶

O tratamento das NL é desafiador, e recidivas ocorrem com frequência. O controle dos níveis glicêmicos é recomendado, embora seja controversa sua relação com o controle da doença. A primeira linha de tratamento é o corticoide de alta potência tópico e oclusivo. Nos casos extensos e refratários, pode-se utilizar corticoterapia sistêmica, porém é necessária avaliação dos eventos adversos

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501279>

☆ Como citar este artigo: Giriboni VM, Cortes LS, Terra SA, Abbade LPF. Ulcerated necrobiosis lipoidica: clinical and histopathological presentation of two cases. An Bras Dermatol. 2026;101:501279.

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



Figura 1 (A e B) Caso 1. Necrobiose lipóidica ulcerada simulando úlceras venosas. Observam-se úlceras na face anterior, lateral, medial e posterior dos membros inferiores, com tecido fibrinoide sobre extensa placa atrófica com centro de coloração levemente amarelada, bordas acastanhadas e violáceas, acometendo toda a circunferência distal, associado a edema bilateral.

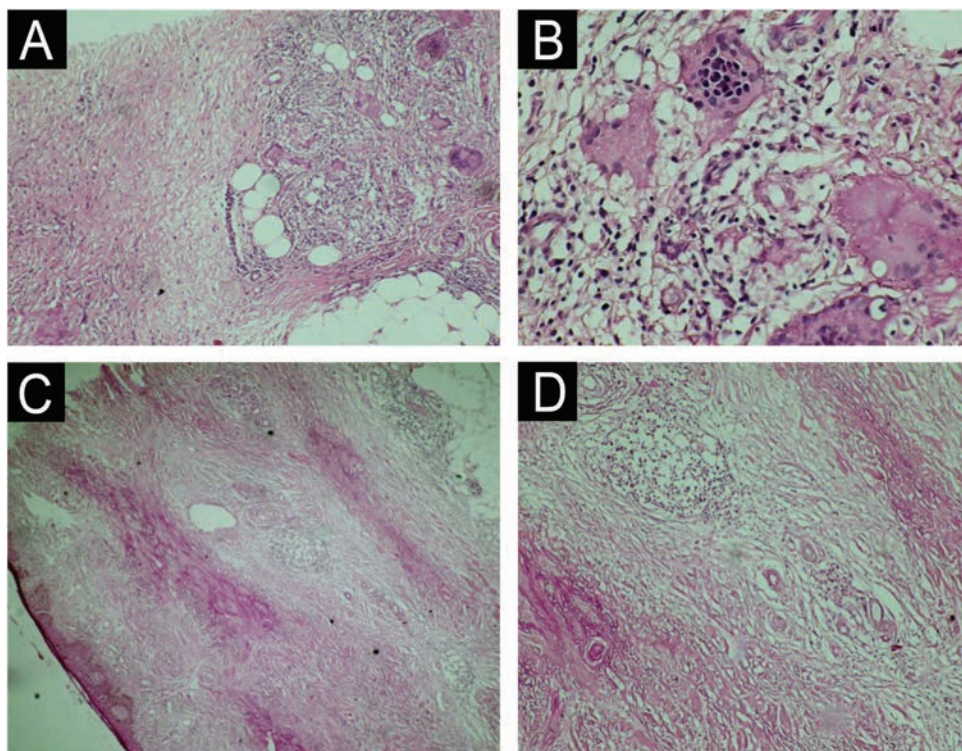


Figura 2 (A-B) Exame anatomopatológico do Caso 1 destaca as células gigantes multinucleadas e o arranjo granulomatoso em torno do tecido conjuntivo necrótico (A – Hematoxilina & eosina, 100 x ; B – Hematoxilina & eosina, 400 x). (C-D) Exame anatomopatológico do Caso 2 revela alternância entre faixas de tecido conjuntivo necrótico e zonas de infiltrado inflamatório crônico em paliçada, rico em linfócitos, células gigantes multinucleadas e plasmócitos. As células inflamatórias também se distribuem em torno de anexos e vasos. O padrão arquitetural de alternância típico lembra as camadas de um bolo (C – Hematoxilina & eosina, 40 x ; D – Hematoxilina & eosina, 100 x).

em pacientes diabéticos. Também há relatos de tratamento com hidroxiquina, imunobiológicos (antifator de necrose tumoral-alfa – TNF- α) e inibidores de Janus Kinase (anti-JAK). Segundo a literatura, cerca de 20% das lesões evoluem com resolução espontânea.⁷⁻⁹

No caso da NL ulcerada, o desafio é ainda maior. Está indicado o tratamento das possíveis infecções secundárias, desbridamentos seriados dos tecidos desvitalizados, terapia compressiva e curativos adequados. Imunobiológicos anti-TNF- α e anti-JAK representam estratégia terapêutica

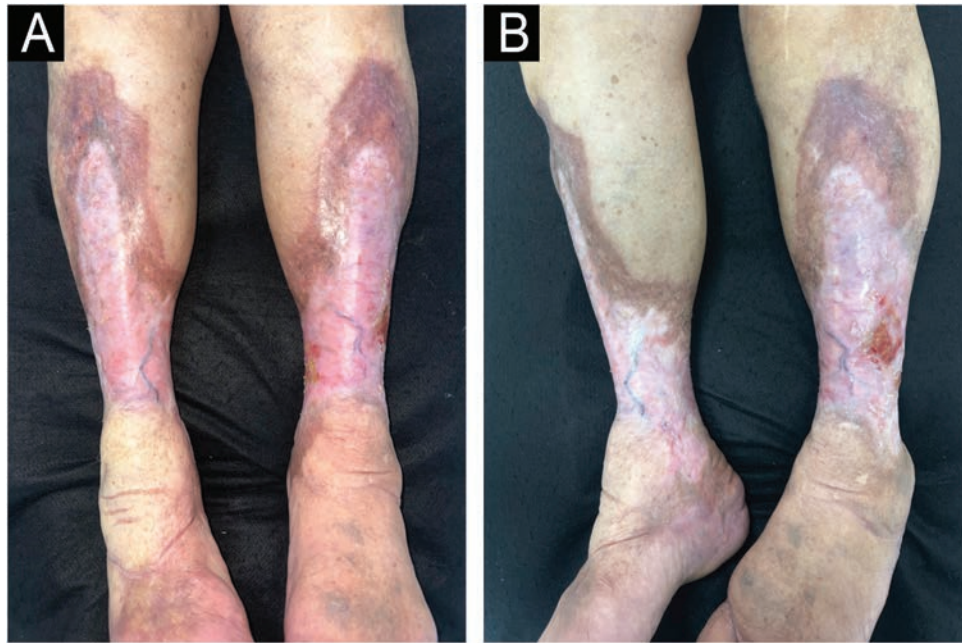


Figura 3 Caso 1. (A) Necrobiose lipóidica com úlceras evoluindo para cicatrização. Observa-se extensa placa atrófica com visualização dos vasos sanguíneos, centro de coloração levemente amarelada e bordas acastanhadas e violáceas, acometendo toda a circunferência distal. (B) Evidencia-se a única lesão ulcerada na face lateral da perna esquerda, superficial e com bom tecido de granulação.



Figura 4 Caso 2. (A) Úlcera crônica no membro inferior esquerdo sobre necrobiose lipóidica. Nessa fase, foi utilizado curativo de hidrocoloide para manter o meio úmido e favorecer a cicatrização. (B) Úlcera cicatrizada.

promissoras para as formas refratárias aos tratamentos convencionais.⁷⁻⁹

Até o momento, a NL é condição desafiadora, uma vez que as evidências de tratamentos são baseadas sobretudo em relatos de caso, considerando as múltiplas modalidades terapêuticas disponíveis e raridade de casos. É de suma importância a realização de estudos primários controlados que objetivem propor tratamento de primeira linha e, assim, evitar a refratariedade da NL. Alerta-se que casos crônicos, como o reportado, necessitam de monitoramento constante em virtude do risco de transformação maligna principalmente para carcinoma espinocelular sobre áreas de ulceração crônica.¹⁰

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Vitória Mariah Giriboni: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito

Lucas Silva Côrtes: Elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Simone Antunes Terra: Elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Luciana Patrícia Fernandes Abbade: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Sílvio Alencar Marques

Referências

1. Hashemi DA, Brown-Joel ZO, Tkachenko E, Nelson CA, Noe MH, Imadojemu S, et al. Clinical features and comorbidities of patients with necrobiosis lipoidica with or without diabetes. *JAMA Dermatol.* 2019;155:455–9.
2. Gari S, Sato M, Yamamoto T. Necrobiosis lipoidica arising on an old burn scar in a patient with Hashimoto's thyroiditis. *An Bras Dermatol.* 2022;97:543–5.
3. Johnson E, Patel MH, Brumfiel CM, Severson KJ, Bhullar P, Boudreaux B, et al. Histopathologic features of necrobiosis lipoidica. *J Cutan Pathol.* 2022;49:692–700.
4. Blevins M. Atypical ulcerative necrobiosis lipoidica diabetiform: A case study. *Int J Low Extrem Wounds.* 2023;22:185–9.
5. Di Bartolomeo L, Macca L, Motolese A, Guarneri C, Guarneri F. Ulcerative necrobiosis lipoidica: Case report of an atypical presentation and literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25:6047–50.
6. Smith J, Doe A. Ulcerative necrobiosis lipoidica: Case report of an atypical presentation and literature review. *J Dermatol.* 2023;45:123–30.
7. Naumowicz M, Modzelewski S, Macko A, Łuniewski B, Baran A, Flisiak I. A breakthrough in the treatment of necrobiosis lipoidica? Update on treatment, etiopathogenesis, diagnosis, and clinical presentation. *Int J Mol Sci.* 2024;25:3482.
8. Fehlman JA, Burkemper NM, Missall TA. Ulcerative necrobiosis lipoidica in the setting of anti-tumor necrosis factor- α and hydroxychloroquine treatment for rheumatoid arthritis. *JAAD Case Rep.* 2017;3:127–30.
9. Nunes de Mattos AB, Brummer CF, Funchal GDG, Nunes DH. Perforating necrobiosis lipoidica: Good response to adalimumab. *An Bras Dermatol.* 2019;94:769–71.
10. Souza MEV, Recuero JK, Santos MF, Bonamigo RR. Squamous cell carcinoma superimposed on necrobiosis lipoidica: A rare complication. *An Bras Dermatol.* 2020;95:775–7.

Vitória Mariah Giriboni , Lucas Silva Cortes ,
Simone Antunes Terra 
e Luciana Patricia Fernandes Abbade *

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

* Autor para correspondência.

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

Recebido em 13 de maio de 2025; aceito em 15 de junho de 2025

CARTAS - DERMATOPATOLOGIA

Melanoma discoesivo extenso: desafios adicionais além do Índice de Breslow ☆☆☆



Prezado Editor,

Discoesivo,¹ bolhoso²⁻⁴ ou acantolítico-símile⁵ são termos que têm sido aplicados à descoberta incomum de padrões morfológicos variáveis de descolamento epidérmico⁶ associados ao melanoma e denominados variante bolhosa.² O principal problema patológico prático associado ao melanoma bolhoso diz respeito à avaliação do índice de Breslow. Discute-se a nomenclatura e as dificuldades histopatológicas adicionais em um caso qualificado como melanoma discoesivo extenso.

Uma paciente de 64 anos, fototipo II, foi encaminhada para avaliação de lesão assintomática na região escapular esquerda. Observou-se lesão macular assimétrica, multicolorida, acastanhada, enegrecida e acinzentada, com áreas avermelhadas, bordas irregulares de aproximadamente 6 cm (fig. 1). A dermatoscopia mostrou atrofia, ulceração, rede periférica irregular e glóbulos.

O exame histopatológico revelou proliferação atípica de melanócitos ao longo da junção dermoepidérmica. A maior parte do segmento lesional estava associada a fendas de comprimento e largura variáveis (fig. 2), cobertas por epiderme intacta ou rompida. Os melanócitos proliferados eram estrelados, com citoplasma expandido e núcleos aumentados, arredondados e hiper cromáticos, observados em posição suprabasal, ao longo do epitélio anexial ou localizados na derme papilar. Melanócitos atípicos estavam presentes de modo variável no assoalho das fendas (fig. 3), no teto e/ou flutuando dentro do espaço da bolha, agrupados ou não. Outros achados incluíram duas áreas de ulceração superficial verdadeira (fig. 3), intenso infiltrado inflamatório linfocítico dérmico com melanófagos, fibroplasia focal

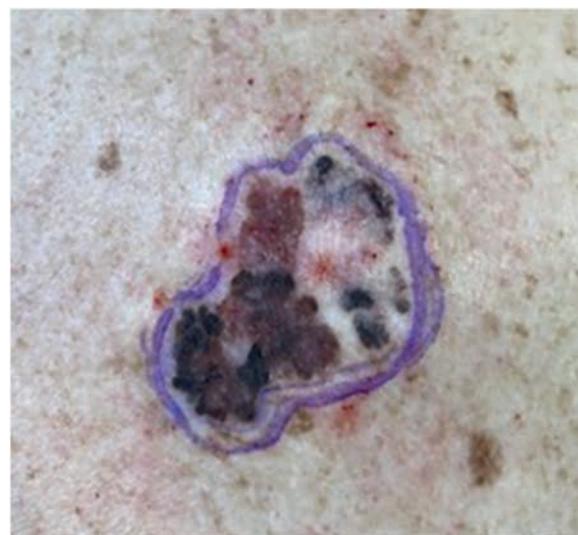


Figura 1 Lesão macular assimétrica multicolorida, acastanhada, enegrecida e acinzentada, com áreas avermelhadas e bordas irregulares.

e elastose solar leve. O diagnóstico de melanoma discoesivo extenso, tipo de disseminação superficial, com índice de Breslow de 1 mm, ulceração e regressão incompleta foi considerado. A imuno-histoquímica com Melan-A foi realizada para melhor avaliação dos achados histopatológicos (fig. 4).

A falta de coesão entre os melanócitos em proliferação e as fendas são indícios para o diagnóstico de melanoma, em comparação com a proliferação melanocítica benigna.⁶ A perda de adesão das células neoplásicas é atribuída à regulação negativa de receptores como a E-caderina e à expressão alterada de moléculas da família das integrinas.⁷ Enquanto isso, o melanoma com fendas grandes, largas ou extensas, com ou sem expressão clínica, pode ser classificado como melanoma discoesivo.^{1,3-5} No presente caso, apesar da ausência de observação clínica de bolhas, graus variáveis de descolamento epidérmico compunham a maior parte da extensão da lesão. Células malignas redondas, isoladas e sem coesão poderiam ser consideradas semelhantes a acantolíticas, mas o achado não foi tão proeminente quanto relatado anteriormente,⁵ e a designação “bolhosa” foi evitada. Além disso, padrão semelhante à doença de Hailey-Hailey, considerando melanócitos aderidos flutuando nas fendas, foi focal.^{1,4}

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501251>

☆ Como citar este artigo: Quintella DC, Veloso-de-Araújo CST, Faber V, Ansorge AP, Cuzzi T. Extensive discohesive melanoma: additional challenges beyond the Breslow Index. *An Bras Dermatol*. 2026;101:501251.

☆☆ Trabalho realizado na Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

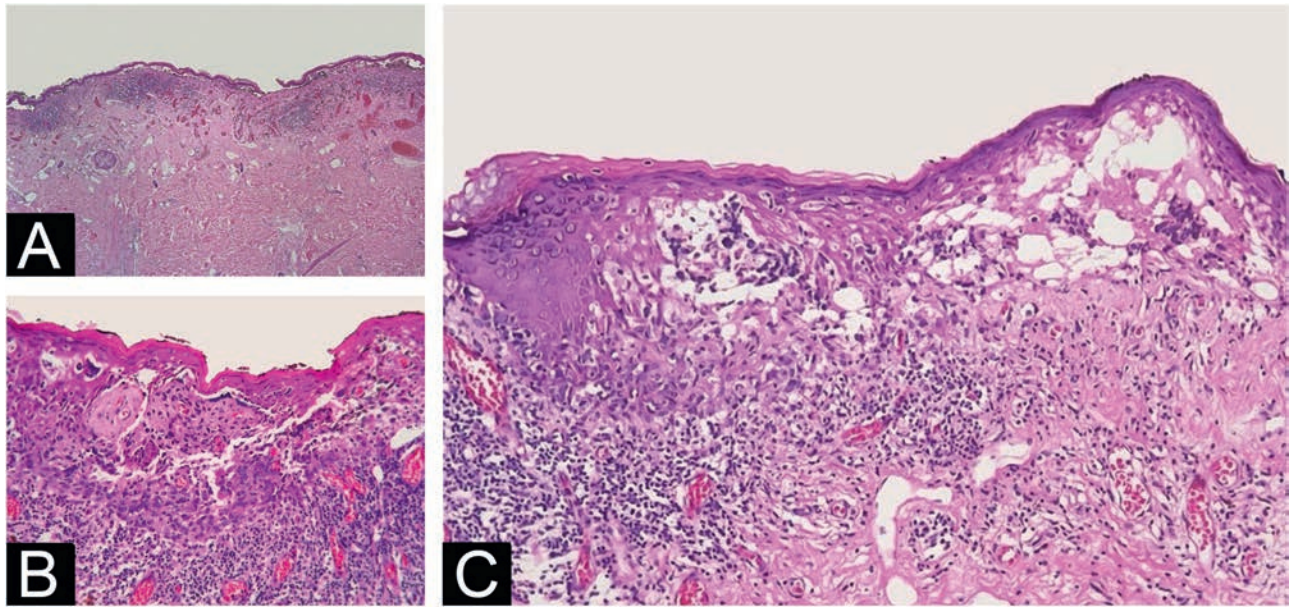


Figura 2 Graus variáveis de descolamento dermoepidérmico ao longo de quase toda a lesão (A – Hematoxilina & eosina, 4 ×). Epiderme intacta e melanócitos malignos agrupados na parte inferior, onde há infiltração dérmica superficial (B – Hematoxilina & eosina, 10 ×). Fenda multilocular intraepidérmica (à esquerda) e subepidérmica (à direita) com disseminação pagetoide de células isoladas que atingiram a camada granulosa (C – Hematoxilina & eosina, 10 ×).

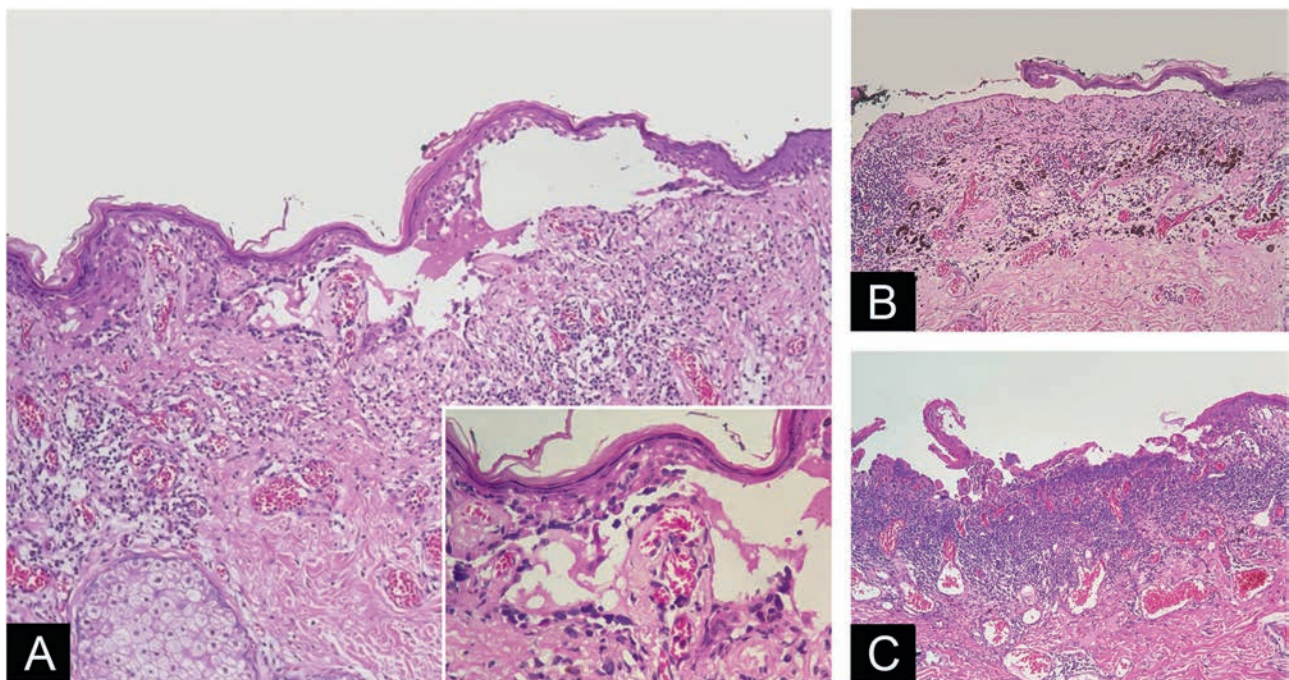


Figura 3 Bolha com melanócitos presentes no fundo da fenda, por vezes revestindo a derme (A – Hematoxilina & eosina, 10 × ; inserção: detalhe dos melanócitos revestindo a derme – Hematoxilina & eosina, 40 ×). Bolha subepidérmica rompida sem melanócitos na base, acima de alterações dérmicas regressivas (B – Hematoxilina & eosina, 10 ×); material basofílico necrótico cobrindo a derme papilar juntamente com infiltrado inflamatório justaposto. Alguns melanócitos discoesios podem ser vistos na borda lateral do tecido necrótico (C – Hematoxilina & eosina, 10 ×).

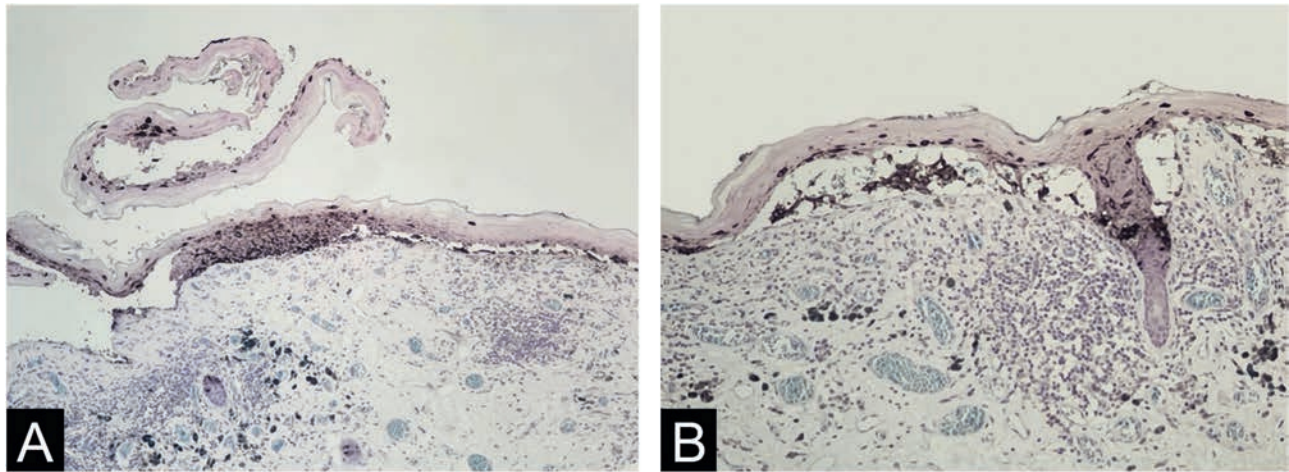


Figura 4 Melanócitos ocupando quase toda a espessura epidérmica na borda lateral de uma bolha rompida, desprovida de melanócitos, visíveis apenas em seu teto (à esquerda), e melanócitos revestindo o fundo de uma fenda estreita (à direita) (A – imunomarcção para Melan-A, contracoloração com Giemsa, 10 ×). Melanócitos flutuando no espaço da fenda e entre os queratinócitos no teto. Observe o descolamento epitélio-estroma nos infundíbulos foliculares (B – imunomarcção para Melan-A, contracoloração com Giemsa, 10 ×).

A imuno-histoquímica para Melan-A foi útil na visualização de melanócitos no teto das fendas rompidas, particularmente quando a derme desnudada não apresentava melanócitos nem queratinócitos, e a imagem pode mimetizar doença bolhosa primária.

O extenso descolamento epidérmico, distorcendo a arquitetura epidérmica, dificultou a classificação histológica da lesão. Foi considerada melanoma de disseminação superficial em virtude da alta disseminação pagetoide observada nos curtos segmentos onde a epiderme ainda estava intacta e aderida à derme e pela ausência de alterações dérmicas que caracterizam danos solares crônicos significantes.

O índice de Breslow é o principal problema prático apresentado pelos melanomas com fendas. Enquanto alguns autores incluíram o espaço da bolha no índice de Breslow,^{5,8} outros sugerem excluir a área.⁴ A inclusão da área de clivagem resultou em espessura de 1 mm, enquanto sua exclusão resultou em 0,9 mm, não afetando, portanto, o estadiamento patológico (pT1b/AJCC, 2018) neste caso. A questão não é abordada em publicações de diretrizes recentes^{9,10} e o índice de Breslow medido no contexto de melanoma dis-coesivo extenso implicará uma provável superestimação ou subestimação a ser declarada no laudo patológico.

Desafios histopatológicos adicionais explicam a avaliação da ulceração. Segmentos destacados com teto rompido, com melanócitos presentes apenas em sua lateralidade ou na epiderme sobrejacente, deixando para trás uma derme papilar lisa, desprovida de células e com inflamação justaposta, não foram considerados ulceração verdadeira. Por outro lado, em consonância com os achados da dermatoscopia, duas áreas foram interpretadas como ulceração superficial propriamente dita, com base em projeções de derme papilar degenerada ou aspecto necrótico do assoalho, juntamente com maior acúmulo de células inflamatórias, incluindo neutrófilos e fibrina.¹⁰

As fendas e bolhas do melanoma podem criar dificuldades excepcionais na avaliação de diversos parâmetros

histopatológicos que não se restringem à medida do índice de Breslow, mas também dizem respeito à classificação do componente *in situ* da lesão e à indicação de ulceração, todos aspectos ligados à evolução clínica, ao prognóstico e ao estadiamento.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Danielle Carvalho Quintella: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Camila Sampaio Tomé Veloso-de-Araújo: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Victor Faber: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Ângela de Paiva Ansoorge: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

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

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade.

Referências

1. Kartono F, Shitabata PK, Magro CM, Rayhan D. Discohesive malignant melanoma simulating a bullous dermatoses. *J Cutan Pathol*. 2009;36:274–9.
2. Pierard GE. Mélanome malin bulleux. *Dermatol*. 1985;170:48–50.
3. Vogt T, Brunnberg S, Hohenleutner U, Landthaler M. Bullous malignant melanoma: an unusual differential diagnosis of a hemorrhagic friction blister. *Dermatol Surg*. 2003;29:102–4.
4. Woltsche NM, Cota C, Fink-Puches R, Requena L, Cerroni L. Bullous melanoma: a rare variant of melanoma causing practical problems in determination of tumor thickness. *Am J Dermatopathol*. 2015;37:133–7.
5. Aneiros-Fernández J, Arias-Santiago S, Diaz-Recuero JL, O'valle RF, Nogales FF, Aneiros CJ. Acantholytic-like malignant melanoma: an unusual morphologic variant. *Am J Dermatopathol*. 2010;32:364–6.
6. Braun-Falco M, Friedrichson E, Ring J. Subepidermal cleft formation as a diagnostic marker for cutaneous malignant melanoma. *Hum Pathol*. 2005;36:412–5.
7. Haass NK, Smalley KSM, Li L, Herlyn M. Adhesion, migration and communication in melanocytes and melanoma. *Pigment Cell Res*. 2005;18:150–9.
8. Almeida MA, Priante AVM, Lima EMA, Lira MLA. Bullous melanoma: should the thickness of the bullous lesion be included in Breslow depth measurement? *An Bras Dermatol*. 2022;97:189–92.
9. Elder DE, Barnhill RL, editors. Melanocytic neoplasms. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Skin tumours. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2023.
10. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:472–92.

Danielle Carvalho Quintella ^{a,*},
Camila Sampaio Tomé Veloso-de-Araújo ^b,
Victor Faber ^b, Ângela de Paiva Ansorge ^c
e Tullia Cuzzi ^a

^a Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Serviço de Patologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Serviço de Dermatologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: dani.ufrj2001@gmail.com (D.C. Quintella).

Recebido em 6 de maio de 2025; aceito em 16 de junho de 2025



CARTAS - DERMATOPATOLOGIA

Quando os comedões enganam: indicação dermatoscópica e histológica para a doença de Dowling-Degos folicular^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

A doença de Dowling-Degos (DDD) é afecção rara e hereditária da pele, caracterizada por padrão distinto de pigmentação escura e rendilhada (reticulada), particularmente em áreas de dobras cutâneas. Em geral, manifesta-se em mulheres durante a terceira ou quarta década de vida.¹

Paciente do sexo feminino, de 26 anos, apresentou múltiplas lesões escuras assintomáticas no rosto, axilas, virilha, sulcos inframamários, nádegas e extremidades desde a infância. As lesões apareceram inicialmente nas axilas e progrediram gradualmente, afetando outras partes do corpo. Foi observado histórico familiar positivo, pois lesões semelhantes foram observadas na mãe da paciente. Não havia histórico de prurido, fotossensibilidade ou quaisquer queixas sistêmicas.

Ao exame, numerosas máculas foliculocêntricas marrons a pretas e pápulas semelhantes a comedões estavam amplamente distribuídas pelo corpo, com predileção por envolvimento flexural (fig. 1A–CD). Múltiplas máculas atróficas hiperpigmentadas e depressões foliculares também estavam presentes na face (fig. 1D). Unhas, mucosas, palmas das mãos e plantas dos pés estavam preservadas. Não havia hiperpigmentação flexural reticulada não folicular típica de DDD.

A dermatoscopia (modo polarizado, ampliação de 10 ×) na parte superior do dorso revelou pigmentação marrom foliculocêntrica, irregular, em forma de estrela e semelhante a letras chinesas, também múltiplos tampões foliculares marrom-escuros discretos com tênue rede pigmentar reticulada circundante (fig. 2A–B). Com base nos achados clínicos

e dermatoscópicos, considerou-se diagnóstico provisório de DDD folicular.

O exame histopatológico de uma lesão na nádega mostrou alongamento característico em forma de galhada das cristas epidérmicas, hiperpigmentação da camada basal e obstrução folicular com preservação da camada suprabasal (fig. 3A–B). Não foram observadas disceratose, corpos redondos ou grãos.

A DDD é doença pigmentar rara causada por mutações no gene *KRT5*, herdada de forma autossômica dominante ou ocorrendo esporadicamente. Em geral, manifesta-se em mulheres durante a terceira ou quarta década de vida.¹ O gene *KRT5*, localizado no cromossomo 12, é essencial para a manutenção da estrutura dos queratinócitos e participa da transferência de melanossomas, o que explica as anomalias pigmentares observadas na DDD; sua mutação leva à proliferação anormal da unidade pilosebácea.¹

A DDD folicular, descrita pela primeira vez por Singh et al. em 2013, é uma variante distinta da DDD, caracterizada por pápulas, máculas, depressões e lesões semelhantes a comedões, puntiformes, foliculocêntricas hiperkeratóticas e hiperpigmentadas.¹ As lesões afetam comumente a face, as costas, as extremidades e as dobras cutâneas. Ao contrário da DDD clássica, a DDD folicular não apresenta a pigmentação reticulada típica das dobras cutâneas e mostra alterações histológicas confinadas ao infundíbulo folicular, poupando a epiderme interfolicular.²

A dermatoscopia na DDD folicular revela pigmentação em forma de estrela ou linear, filamentosa, em padrão semelhante a letras chinesas, frequentemente centrada ao redor das aberturas foliculares, servindo como característica distintiva.³

Na DDD folicular, as alterações histológicas estão confinadas ao infundíbulo folicular, apresentando características como obstrução folicular e formação de cistos córneos, enquanto a epiderme interfolicular permanece inalterada.¹ As opções de tratamento para a DDD incluem agentes tópicos como ácido retinoico e hidroquinona, bem como intervenções cirúrgicas como o laser de érbio-YAG e uma combinação de lasers de Nd:YAG Q-switched e de dióxido de carbono fracionado.

O diagnóstico diferencial da DDD folicular inclui a DDD clássica, a doença de Galli-Galli, os comedões disceratóticos familiares e a doença de Darier comedoniana. Clinicamente, a DDD começa como hiperpigmentação reticulada em áreas intertriginosas, como axilas, virilha e sulcos inframamários,

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501256>

☆ Como citar este artigo: Garg S, Yadav A, Antakanavar GM, Singh M, Hasan Z. When comedones mislead: a dermoscopic and histological clue to follicular dowling-degos disease. An Bras Dermatol. 2026;101:501256.

☆☆ Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas, Maulana Azad Medical College, University of Delhi, Delhi, Índia.



Figura 1 Aspecto clínico com múltiplas máculas hiperpigmentadas foliculares e pápulas semelhantes a comedões distribuídas nas axilas (A), região intermamária (B), tronco superior (C), com padrão reticulado e salpicado. Envolvimento facial com máculas atróficas dispersas e depressões foliculares (D).

com extensão gradual para locais como tronco, parte interna das coxas, parte superior dos braços e face.¹

Os comedões disceratóticos familiares (CDF) constituem genodermatose autossômica dominante rara, caracterizada por pápulas hiperqueratóticas, semelhantes a comedões, distribuídas simetricamente.⁴ Geralmente começa por volta da puberdade, com lesões aparecendo primeiro no tronco ou extremidades e se espalhando gradualmente, poupando as palmas e plantas e superfícies mucosas.⁴ A suspeita de CDF baseia-se na semelhança clínica com comedões, histórico familiar positivo e evidência histológica de disceratose. As lesões também podem afetar a face, o couro cabeludo e, ocasionalmente, a região genital.⁵ A dermatoscopia não foi bem descrita, mas um relato identificou pápulas foliculares acastanhadas com tampões centrais de queratina.⁴ A histopatologia mostra invaginações foliculares preenchidas por queratina contendo células paraceratóticas e melanina, juntamente com alterações disceratóticas em camadas epiteliais mais profundas e infiltração linfocítica perivascular ocasional.⁵

A doença de Darier comedoniana é clinicamente distinta da forma clássica em virtude de seu pronunciado envolvimento folicular, levando ao desenvolvimento de grandes lesões semelhantes a comedões, afetando principalmente a face e o couro cabeludo, frequentemente acompanhadas por características sutis da doença de Darier clássica e má resposta à terapia.⁶ As lesões são tipicamente persistentes e minimamente sintomáticas.

Clinicamente, pode se apresentar como lesões nodulares ou múltiplos comedões grandes, particularmente na face, couro cabeludo e parte superior do tronco.⁷ Histopatologicamente, demonstra numerosas células disceratóticas e células acantolíticas ocasionais confinadas ao epitélio folicular, juntamente com óstios foliculares dilatados, e distingue-se da doença de Darier clássica pelo envolvimento folicular proeminente e pela presença de vilosidades dérmicas alongadas e projeções papilares.⁷ Embora geralmente minimamente sintomática e persistente, a histopatologia auxilia no diagnóstico, revelando células acantolíticas e disceratóticas características dentro do epitélio anexial folicular e folículos pilosos dilatados.⁶

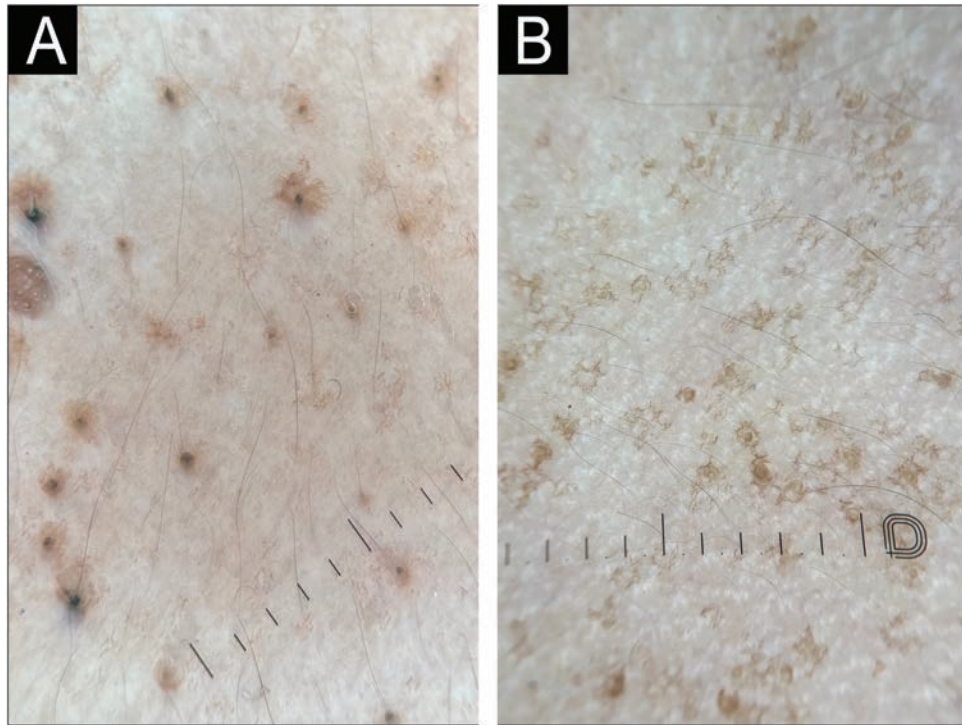


Figura 2 Dermatoscopia (polarizada, ampliação de $10\times$) demonstrando tampões foliculares centrais marrom-escuros circundados por pigmentação marrom irregular em forma de estrela e semelhante a letras chinesas (A). Dermatoscopia (polarizada, ampliação de $10\times$) demonstrando pigmentação semelhante a letras chinesas centrada em torno de uma abertura folicular (B).

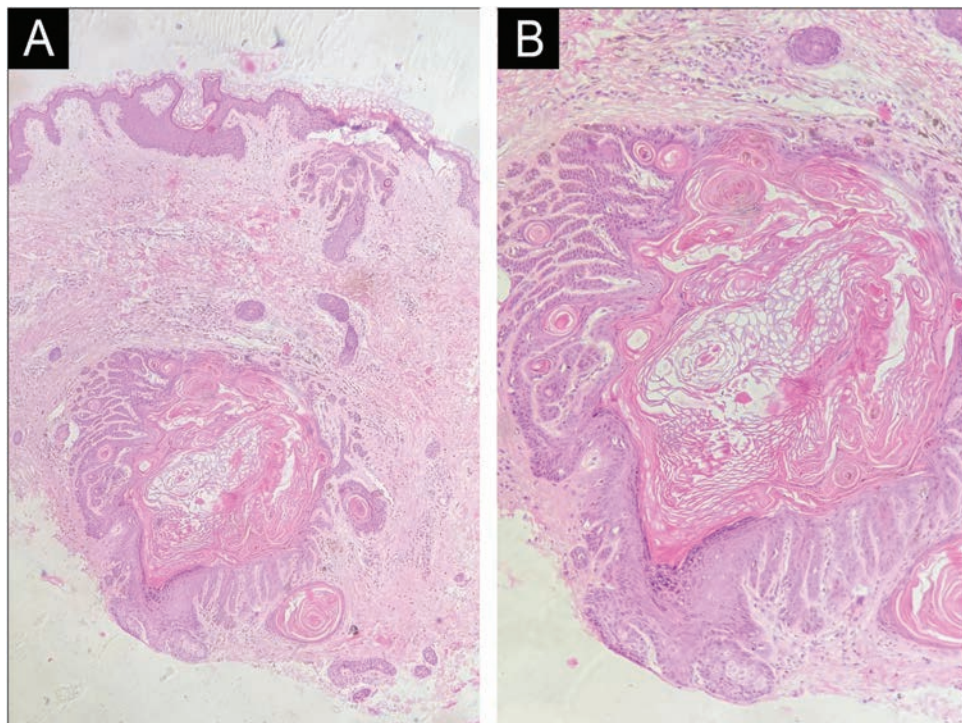


Figura 3 Imagem histopatológica mostrando cristas epidérmicas alongadas e ramificadas ("em forma de galhada"), hiperpigmentação basal e obstrução folicular, com preservação da epiderme interfolicular (A, Hematoxilina & eosina, $40\times$; B, Hematoxilina & eosina, $100\times$).

A DDD folicular é variante rara que pode mimetizar clinicamente distúrbios comedonianos, tornando o diagnóstico desafiador. A dermatoscopia e a histopatologia são essenciais para distingui-la de seus imitadores. O reconhecimento precoce auxilia no diagnóstico preciso, no manejo adequado e no aconselhamento genético.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Sonika Garg: Conceitualização; metodologia; análise formal; investigação; elaboração e redação do rascunho original.

Anuja Yadav: Conceitualização; metodologia; análise formal; investigação; elaboração e redação do rascunho original.

Gajanand M Antakanavar: Conceitualização; metodologia; análise formal; investigação; elaboração e redação do rascunho original.

Meeta Singh: Conceitualização; metodologia; análise formal; investigação; elaboração e redação do rascunho original.

Zoya Hasan: Conceitualização; metodologia; análise formal; investigação; elaboração e redação do rascunho original.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Editor

Hiram Larangeira de Almeida Jr.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Arundhathi S, Rajagopal P, Gopinath H, Ramani JR, Shankaralingappa A, Rajagopal RP. Follicular Dowling-Degos disease camouflaged as comedones: a case report and literature review. *Cureus*. 2022;19:14.
2. Dabas G, Mahajan R, Afra T, De D, Handa S, Aggarwal D, et al. Dermoscopy of follicular Dowling-Degos disease. *Indian J Dermatol*. 2020;65:290.
3. Geißler S, Dyll-Smith D, Coras B, Guthier S, Peters B, Stolz W. Unique brown star shape on dermatoscopy of generalized Dowling-Degos disease: dermatoscopy of Dowling-Degos disease. *Australas J Dermatol*. 2011;52:151-3.
4. Tejapira K, Suchonwanit P. Familial dyskeratotic comedones: a case report and literature review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:1729-35.
5. Maddala R, Ghorpade A, Polavarpu M, Adulkar S, Das M. Familial dyskeratotic comedones: a rare entity. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7:46.
6. Llamas-Velasco M, Kempf W, Cavelier-Balloy B, Camarero-Mulas C, Gomez-Vazquez MM, Rütten A, et al. Comedonal Darier's disease: six additional cases and a review of this entity. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18:1501-6.
7. Chung J, Kim JY, Gye J, Namkoong S, Hong SP, Park BC, et al. A case of familial comedonal Darier's disease. *Ann Dermatol*. 2011;23:S398.

Sonika Garg ^a, Anuja Yadav ^{a,*},
Gajanand M. Antakanavar ^a, Meeta Singh ^b
e Zoya Hasan ^b

^a Departamento de Dermatologia e Venereologia, Faculty of Medical Sciences, Maulana Azad Medical College, University of Delhi, Delhi, Índia

^b Departamento de Patologia, Faculty of Medical Sciences, Maulana Azad Medical College, University of Delhi, Delhi, Índia

* Autor para correspondência.

E-mail: anujarao12@gmail.com (A. Yadav).

Recebido em 26 de maio de 2025; aceito em 10 de julho de 2025



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE DERMATOLOGIA

Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br



CARTAS - TROPICAL/INFECTOPARASITÁRIA

Paracoccidioidomicose com lesões cutâneas sarcoídeas: relato de quatro casos e revisão da literatura ☆,☆☆



Prezado Editor,

A paracoccidioidomicose (PCM) é micose profunda causada pelos fungos termodimórficos do complexo *Paracoccidioides brasiliensis* e *Paracoccidioides lutzii*. Embora comum na América Latina, sua prevalência real é subestimada por falta de notificação obrigatória. As manifestações clínicas frequentemente se desenvolvem muitos anos após a inalação de conídios do solo em virtude da reativação de focos latentes endógenos.¹

A PCM pode afetar qualquer órgão, mas sua apresentação clínica é tipicamente classificada em formas aguda/subaguda e crônica.¹ O envolvimento cutâneo ocorre em até 30% dos pacientes com PCM crônica. A mucosa oral tipicamente apresenta úlceras com pontos hemorrágicos (estomatite moriforme), enquanto as lesões cutâneas são polimórficas, predominantemente ulcerativas.^{1,2}

O presente relato descreve quatro pacientes brasileiros com lesões cutâneas sarcoídeas causadas por PCM (figs. 1 e 2), e a literatura relevante é discutida. A proporção entre mulheres e homens foi de 3:1, com idades variando de 25 a 51 anos (média de 38 anos). A duração das lesões cutâneas antes do diagnóstico variou de quatro meses a quatro anos, e o diagnóstico incorreto mais comum foi hanseníase (em dois pacientes). A face foi o primeiro local afetado em todos os pacientes, com manifestações sistêmicas observadas nos pulmões (um paciente) e linfonodos (dois pacientes). As biopsias de pele mostraram granulomas com poucos elementos de levedura, nenhum apresentando características multiesporulantes. A cultura e a sorologia para *Paracoccidioides* sp. foram positivas em apenas um paciente. Todos os

Tabela 1 Resumo dos casos de revisão narrativa

Total de pacientes	13
Sexo	
Feminino	6
Masculino	7
Idade (média, em anos)	33
Locais afetados (%)	
Cabeça	100%
Tronco	30,8%
Membros	7,7%
Atraso no diagnóstico (média, em anos)	2,8
Envolvimento pulmonar	
Positivo	0
Negativo	10
Desconhecido	3
Serologia para PCM	
Positiva	4
Negativa	3
Desconhecida	6
Diagnóstico anterior incorreto (%)	
Rosácea granulomatosa	5 (38%)
Hanseníase	4 (30%)
Sarcoidose	1 (7,6%)
Lúpus eritematoso	1 (7,6%)
Tratamento	
Itraconazol	7
Trimetoprima sulfametoxazol	5
Anfotericina B	2
Desconhecido	2

pacientes responderam bem ao tratamento com itraconazol ou trimetoprima-sulfametoxazol.

A busca na literatura utilizando os termos MeSH "*paracoccidioidomycosis*" E "*sarcoidosis*" e "*paracoccidioidomycosis*" E "*sarcoid*" nas bases de dados PubMed e SciELO (agosto-setembro de 2024) identificou 12 artigos descrevendo lesões cutâneas sarcoídeas em PCM. Todas as publicações eram relatos de caso ou séries de casos, datadas de 2008 a 2024 (tabela 1). Foram relatados 13 pacientes, principalmente das regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste do Brasil.³⁻¹⁴

Lesões cutâneas sarcoídeas em PCM se apresentam como pápulas e placas acastanhadas ou avermelhadas, que podem

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501250>

☆ Como citar este artigo: Ribeiro JS, Stelini RF, Magalhães RF, Ferreira Velho PE, França AF. Sarcoidosis-like cutaneous lesions in paracoccidioidomycosis: four case reports and review of the literature. An Bras Dermatol. 2026;101:501250.

☆☆ Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

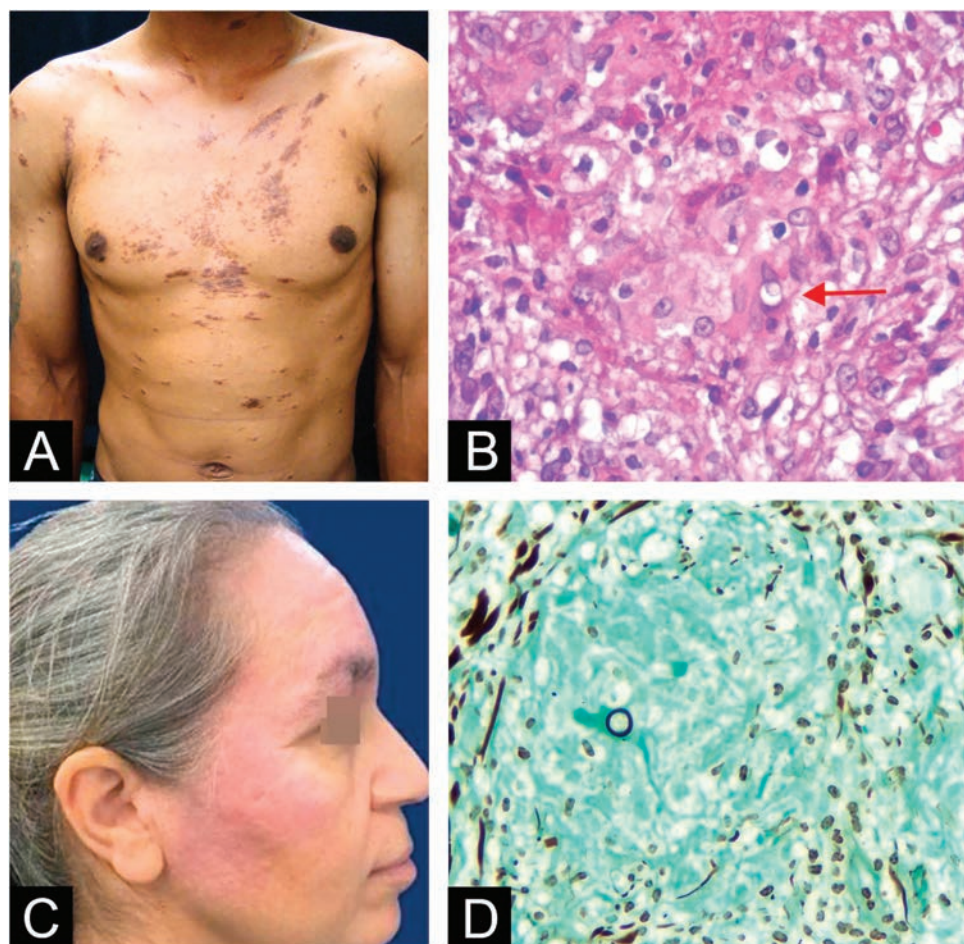


Figura 1 Paciente 1: placas acastanhadas no tronco (A) e raro elemento de levedura não esporulante com parede semelhante à de um carrapato na derme (seta) na coloração de Hematoxilina & eosina (B). Paciente 2: placas vermelhas na face (C) e estrutura fúngica birrefringente única dentro de um granuloma dérmico na coloração de Grocott (D).

ou não ser infiltradas. O equilíbrio entre a defesa imunológica e a infecção fúngica determina a morfologia e a distribuição das lesões; a forma sarcoídea de PCM é associada à resposta imune Th1 predominante. Essa apresentação é tipicamente paucifúngica e classicamente resistente ao patógeno.^{5,15} Esse padrão de resposta imune parece ser independente da espécie.^{10,11}

Marques et al. analisaram 152 pacientes com PCM tratados em um hospital terciário brasileiro e observaram que as lesões ulcerativas e vegetantes/verrucosas representavam 50,1% dos casos, enquanto as lesões infiltrativas (incluindo formas sarcoídeas) compreendiam 26,6% dos casos. Embora as lesões clássicas de PCM afetem predominantemente a região cefálica em virtude de sua contiguidade com o envolvimento da mucosa, as lesões de PCM sarcoídeas também afetam principalmente essa área, como observado em todos os casos do presente estudo.² O aumento da perfusão vascular nessa região pode predispor ainda mais ao envolvimento cefálico.

A presente revisão constatou que os casos de PCM sarcoídea são mais comuns em mulheres, ao contrário da predominância masculina típica em outras formas de PCM. Os receptores de estrogênio em *Paracoccidioides* spp. podem inibir a conversão do micélio ou conídios na

forma de levedura infecciosa, levando ao menor número de lesões cutâneas e envolvimento pulmonar.^{1,5} No entanto, recomenda-se a investigação laboratorial e de imagem abrangente em todos os casos de PCM sarcoídea.¹⁴

Histologicamente, as lesões de PCM sarcoídeas são caracterizadas por granulomas epitelioides com células gigantes multinucleadas, frequentemente contendo poucos ou nenhum elemento fúngico detectável. Isso pode levar a diagnósticos errôneos frequentes, como documentado em 84% dos pacientes na presente revisão da literatura. A sarcoidose é o principal diagnóstico diferencial, dado seu potencial envolvimento pulmonar e linfático, bem como suas manifestações cutâneas, que ocorrem em 35% dos casos.

A sarcoidose cutânea afeta mais comumente mulheres brancas em idade produtiva, com pápulas e placas aparecendo frequentemente na face (61%) e muitas vezes precedendo manifestações sistêmicas.

A hanseníase, doença endêmica no Brasil, pode se assemelhar histologicamente à PCM em sua forma tuberculoide. Em apresentações clínicas ambíguas, os achados histológicos podem levar a diagnósticos errôneos, resultando em tratamento inadequado e atraso no diagnóstico correto.^{3,6,7} Para melhorar a precisão diagnóstica, recomenda-se cultura e testes sorológicos – preferencialmente combinando duas

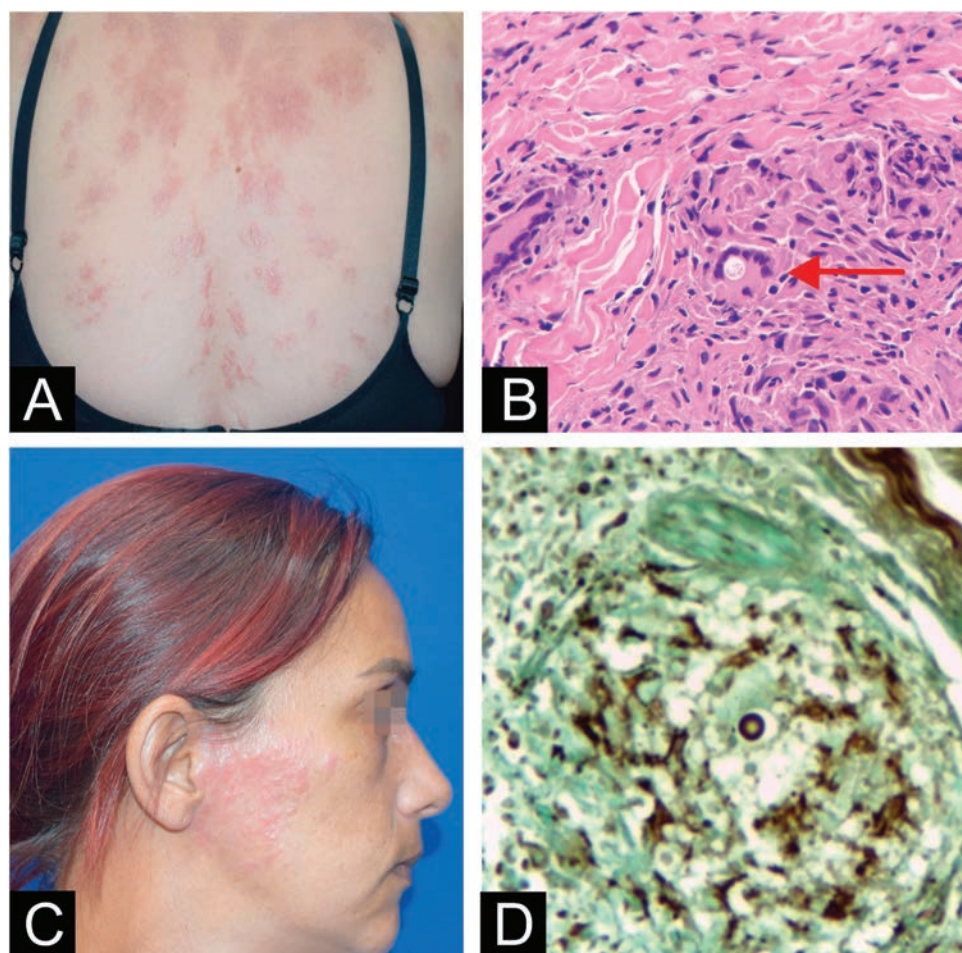


Figura 2 Paciente 3: placas eritematosas disseminadas no tronco (A) e levedura dentro de célula gigante (seta) na coloração de Hematoxilina & eosina (B). Paciente 4: placa eritematosa pré-auricular (C) e granulomas dérmicos mostrando elemento leveduri-forme isolado na coloração de Grocott (D).

modalidades, como *immunoblotting* e imunodifusão – para descartar outras causas infecciosas.

A PCM sarcóidea responde bem à terapia antifúngica padrão, com rápida melhora das lesões cutâneas. No entanto, o tratamento deve ser mantido por pelo menos nove meses. Nos casos em que os testes sorológicos são inicialmente positivos, eles podem ser úteis para monitorar a resposta ao tratamento.

ORCID's

Jaqueline Santos Ribeiro: 0009-0009-4278-285X
 Rafael Fantelli Stelini: 0000-0003-0618-1693
 Renata Ferreira Magalhães: 0000-0001-9170-932X
 Paulo Eduardo Neves Ferreira Velho: 0000-0001-7901-2351

Contribuição dos autores

Jaqueline Santos Ribeiro: Elaboração e redação do manuscrito; coleta de dados.

Rafael Fantelli Stelini: Revisão crítica do manuscrito; participação efetiva em conduta propedêutica e/ou tera-

pêutica de casos estudados; aprovação da versão final do manuscrito.

Renata Ferreira Magalhães: Revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Paulo Eduardo Neves Ferreira Velho: Revisão crítica do manuscrito; participação efetiva em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação da versão final do manuscrito.

Andrea Fernandes Eloy da Costa França: Elaboração e redação do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito.

Suporte financeiro

Nenhum.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Sílvio Alencar Marques

Referências

- Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, Queiroz-Telles F, Kono ASG, Paniago AMM, et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017;50:715–40.
- Marques SA, Cortez DB, Lastória JC, Camargo RMP, Marques MEA. Paracoccidioidomycosis: frequency, morphology, and pathogenesis of tegumentary lesions. *An Bras Dermatol.* 2007;82:411–7.
- Marques SA, Lastória JC, Putinatti MS, Camargo RMP, Marques MEA. Paracoccidioidomycosis: infiltrated, sarcoid-like cutaneous lesions misinterpreted as tuberculoid leprosy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2008;50:47–50.
- Nascimento CR, Delanina WF, Soares CT. Paracoccidioidomycosis: sarcoid-like form in childhood. *An Bras Dermatol.* 2012;87:486–7.
- Medeiros VL, Arruda L. Sarcoid-like lesions in paracoccidioidomycosis: immunological factors. *An Bras Dermatol.* 2013;88:113–6.
- Müller SF, Miranda MF. Sarcoid-like paracoccidioidomycosis presenting with perineural granuloma. *An Bras Dermatol.* 2013;88:994–5.
- Abreu MAMM, Lastória JC, Mattos ALA, Alchorne MMA. Paracoccidioidomycosis with sarcoid-like lesions: A diagnostic challenge. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017;50:273–6.
- Fernandes NC, Côrtes JG, Akitti T, Quintella DC, Cuzzi T. Sarcoid-like cutaneous lesions in chronic adult paracoccidioidomycosis: report of two cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2017;59:e36.
- de Oliveira Souza Beltrão L, Pangrácio M, da Silva Souza C. Sarcoid-Like Paracoccidioidomycosis in a female urban dweller: reviewing a rare clinical condition in Brazil. *Mycopathologia.* 2018;183:847–52.
- Marques SA, Jorge MRS, Hrycyk MF, Bosco SMG. Paracoccidioidomycosis manifested by sarcoidosis-like cutaneous lesions and caused by *Paracoccidioides brasiliensis sensu stricto* (S1a). *An Bras Dermatol.* 2018;93:902–4.
- Tatagiba LS, Pivatto LB, Faccini-Martinez AA, Peçanha PM, Veloso TRG, Gonçalves SS, et al. A case of paracoccidioidomycosis due to *Paracoccidioides lutzii* presenting sarcoid-like form. *Med Mycol Case Report.* 2018;19:6–8.
- Veasey JV, Pessotti NS, Lellis RF. Paracoccidioidomycosis in a child: exuberant presentation due to the inadvertent use of systemic corticosteroids. *An Bras Dermatol.* 2019;94:470–2.
- Cárcano CBM, Tanaka VD', Alessi C, Reis MT, Ferreira MS. Paracoccidioidomycosis with sarcoid-like cutaneous lesion: A clinicopathological challenge. *IDCases.* 2022;29:e01574.
- Bortolini BDA, Santo RBDE, Diniz LM, Jarske RD, Castro NT. Paracoccidioidomycosis manifested by sarcoid-like cutaneous lesions with severe systemic disease: A rare and challenging diagnosis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2024;57:e008042024.
- Fortes MR, Miot HA, Kurokawa CS, Marques MEA, Marques SA. Immunology of paracoccidioidomycosis. *An Bras Dermatol.* 2011;86:516–24.

Jaqueline Santos Ribeiro^a, Rafael Fantelli Stelini^b,
Renata Ferreira Magalhães^a,
Paulo Eduardo Neves Ferreira Velho^a
e Andrea Fernandes Eloy da Costa França^{a,*}

^a Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

^b Departamento de Patologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: aeloy@unicamp.br (A.F. França).

Recebido em 20 de abril de 2025; aceito em 3 de julho de 2025



CARTAS - TERAPIA

Lúpus miliar disseminado da face: tratamento bem-sucedido com o uso de dapsona oral e metronidazol tópico ☆☆☆



Prezado Editor,

O lúpus miliar disseminado da face (LMDF) é dermatose granulomatosa rara, de etiologia ainda não completamente elucidada, caracterizada pelo aparecimento de pápulas eritematosas na região central da face, embora já tenham sido relatados casos de envolvimento extrafacial.¹ Sua patogênese permanece incerta, e se discute sua relação com processos inflamatórios crônicos e reações de hipersensibilidade.^{2,3}

O LMDF acomete predominantemente adultos jovens, com leve predomínio no sexo masculino, e tem curso auto-limitado, podendo deixar cicatrizes atróficas residuais. Na histopatologia, apresenta granulomas de células epitelioides com necrose central e infiltrado linfocitário circundante, incluindo células gigantes multinucleadas. Entretanto, o padrão histológico pode variar dependendo do estágio da doença.⁴ Em virtude das semelhanças clínicas e histológicas, o LMDF pode ser confundido com outras dermatoses granulomatosas faciais, como rosácea granulomatosa e sarcoidose. A presença de necrose caseosa nos granulomas é elemento distintivo que auxilia na diferenciação diagnóstica.^{5,6}

Temos como objetivo apresentar um caso clínico de LMDF em paciente do sexo masculino, destacando suas manifestações clínicas, exames complementares e resposta ao tratamento, ressaltando os principais desafios diagnósticos e terapêuticos da condição.

Recebemos em consultório um homem de 49 anos apresentando múltiplas micropápulas em região periocular, nasolabial, glabella e malar, distribuídas simetricamente,

por vezes com pústulas (figs. 1 e 2), sem rubor difuso, descamação ou telangiectasias associadas. Além disso, o paciente apresentou, em exames endoscópicos recentes, gastrite enantematosa moderada de antro, esofagite erosiva, folículos linfóides intramucosos no cólon sigmoide e reto, além de ileíte crônica ativa – sem relação com a doença dermatológica, segundo a literatura. O quadro teve início há aproximadamente seis meses, e houve diagnóstico anterior de lúpus discoide, conforme laudo anatomopatológico.

O tratamento inicial incluiu hidroxicloroquina em dias alternados, pimecrolimo tópico, hidratantes e filtro solar. Após seis meses, mesmo com adição de corticosteroides orais e tacrolimo tópico, não houve melhora significativa. Foi realizada nova biópsia, suspeitando-se de dermatite periorifical ou LMDF. O exame anatomopatológico evidenciou granulomas de células epitelioides, alguns com necrose caseosa central e infiltrado linfo-histiocítico com células gigantes (fig. 3). Pesquisas para fungos e bacilo álcool-ácido resistente (colorações PAS e Fite-Faraco) foram negativas, confirmando a hipótese de LMDF.

Iniciou-se tratamento com minociclina 100 mg/dia e prednisona 20 mg/dia, com redução gradual da corticoterapia em 15 dias, além de metronidazol tópico. Após 30 dias sem resposta satisfatória, optou-se – em consenso com o gastroenterologista, consultado a pedido do paciente – pela introdução de dapsona 100 mg/dia oral, mantendo metronidazol tópico. Já no 20º dia, observou-se resposta significativa, com quase resolução após quatro meses (fig. 4).

Dapsona é fármaco inibidor da diidropteroato-sintetase e com ação anti-inflamatória. É usada desde a década de 1940 no tratamento da Hanseníase e de diversas dermatoses, dentre elas o granuloma anular e a dermatite herpetiforme. Seus potenciais efeitos adversos incluem meta-hemoglobinemia, agranulocitose, hepatite, neuropatia periférica e anemia hemolítica, nenhum dos quais observado no paciente.⁷

Diversos tratamentos sistêmicos são descritos como eficazes em LMDF: isotretinoína, dapsona, corticosteroides, clofazimina, metronidazol, tacrolimo tópico, laser de diodo (1450 nm) e laser fracionado não ablativo (1565 nm). O uso precoce de baixas doses de corticoides pode prevenir cicatrizes.⁸ Nosso caso apresentou resultados semelhantes aos descritos por Patel et al.,⁶ em mulher de 51 anos, e Zawar et al., em homem de 23 anos tratados com dapsona 100 mg/dia por quatro semanas.⁵

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501275>

☆ Como citar este artigo: Fernandes TRMO, Santos I, Rosado LL, Dias LLP, Souza LS. Disseminated miliary lupus on the face: successful treatment with oral dapsona and topical metronidazole. An Bras Dermatol. 2026;101:501275.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Patologia Médico Cirúrgica do Aparelho Tegumentar, Ambulatório da Policlínica, Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, PE, Brasil.



Figura 1 Múltiplas e pequenas pápulas eritematosas, em sua maioria agrupadas em placas, em base eritematosa, em região periorcular, nasolabial e região malar, distribuídas simetricamente.



Figura 2 Aspectos aproximados das lesões cutâneas, mostrando inúmeras de pápulas agrupadas em fundo eritematoso e algumas pústulas. Fotografias obtidas por *smartphone*.

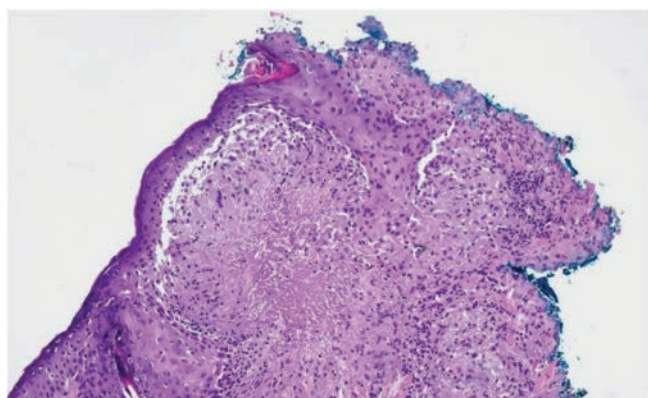


Figura 3 As secções de pele mostram epiderme com hipergranulose. A histopatologia da pele demonstra granulomas de células epitelioides, alguns com áreas centrais de necrose de padrão caseoso e infiltrado linfo-histiocítico circundante com células gigantes multinucleadas (Hematoxilina & eosina, 40 $\times$).

Diante do exposto, conclui-se que o diagnóstico preciso e a abordagem terapêutica ajustada foram fundamentais para o manejo do LMDF. Em vista da raridade da condição e da resposta lenta aos tratamentos convencionais, a combinação de dapsona oral (100 mg/dia) com metronidazol tópico demonstrou eficácia e segurança, evidenciando a importância da estratégia personalizada e do acompanhamento contínuo para otimizar os resultados clínicos e minimizar impactos estéticos e funcionais.

Suporte financeiro

Dos próprios autores.

Contribuição dos autores

Tânia Rita Moreno de Oliveira Fernandes: Concepção e o desenho do estudo; análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou



Figura 4 Paciente após quatro meses de tratamento.

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

Luciana Lócio Rosado: Concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito, revisora do artigo.

Itamar Santos: Concepção e o desenho do estudo; análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Pâmela Layra Laguna Dias: Concepção e o desenho do estudo; análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Luana da Silva Souza: Concepção e o desenho do estudo; análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Sílvia Alencar Marques

Referências

1. Kusano M, Takada M, Matsumura N, Yamamoto T. Lupus miliaris disseminatus faciei with extra-facial involvement in a 6-year-old japanese girl. *An Bras Dermatol*. 2024;99:618–21.
2. Slater N, Sathe NC, Rapini RP. Lupus miliaris disseminatus faciei. [Updated 2024 Jan 10] StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan [acesso em 9 dez. 2024]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559065/>>.
3. Nasimi M, Bandani S, Kamyab K, Etesami I, Montazeri S, Saberi F, et al. Clinical and histopathological insights into lupus miliaris disseminatus faciei: A review of 70 cases. *J Cutan Pathol*. 2025;13:386–91.
4. Cymerman R, Rosenstein R, Shvartsbeyn M, Meehan SA, Kornreich C. Lupus miliaris disseminatus faciei. *Dermatol Online J*. 2015;16:21, 13030/qt6p22w7kz.
5. Zawar V, Kumavat S, Pawar M. Lupus miliaris disseminatus faciei. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020;111:70.
6. Patel T, Singh Pathania Y, Goswami PR, Singh G, Dave R. Lupus miliaris disseminatus faciei: A report of a rare case and its differential diagnosis. *Cureus*. 2024;16:e63245.
7. Toda-Brito H, Aranha JMP, Tavares ES. Lupus miliaris disseminatus faciei. *An Bras Dermatol*. 2017;92:851–3.
8. Elston DM. Lupus miliaris disseminatus faciei: treatment and management [Internet]. James WD, editor. Medscape; 2020 [acesso em 16 jan. 2025]. Disponível em: <<https://emedicine.medscape.com/article/1070740-print>>.

Tania Rita Moreno de Oliveira Fernandes ^{a,*},
Itamar Santos ^a, Luciana Lócio Rosado ^b,
Pâmela Layra Laguna Dias ^c e Luana da Silva Souza ^c

^a *Departamento de Patologia Médico Cirúrgica do Aparelho Tegumentar, Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, PE, Brasil*

^b *Clínica Privada, Petrolina, PE, Brasil*

^c *Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, PE, Brasil*

* Autor para correspondência.

E-mails: tania.moreno@univasf.edu.br,
trmofernandes@gmail.com (T.R. Fernandes).

Recebido em 10 de abril de 2025; aceito em 18 de julho de 2025



CARTAS - TERAPIA

Experiência de longo prazo no tratamento dos nevus CHILD utilizando colesterol e estatinas tópicas ☆☆☆



Prezado Editor,

Os nevus CHILD compreendem as manifestações cutâneas típicas da síndrome CHILD, acrônimo de hemidysplasia congênita com eritrodermia ictiosiforme e defeito dos membros, doença genética rara, dominante ligada ao X, letal para homens, resultante de mutações no gene *NSDHL*, que pertence à via da biossíntese do colesterol.¹

A biossíntese alterada do colesterol afeta a formação da mielina e a organogênese, resultando em malformações neurológicas, esqueléticas e viscerais.^{2,3} Os nevus CHILD surgem como compensação fisiológica da barreira cutânea pobre em lipídios e inflamada pelo acúmulo de seus precursores, resultando em placas eritematoescamosas que seguem as linhas de Blaschko em hemidimídio corporal, com predileção por áreas de dobras, associando-se a prurido e infecções cutâneas recorrentes, o que afeta a qualidade e representa risco potencial de vida.^{1,4}

Os exames laboratoriais são geralmente normais, e o exame histopatológico dos nevus CHILD revela alterações psoriasiformes inespecíficas, o que é útil para descartar diagnósticos diferenciais. Avaliação clínica e, quando disponível, genética, confirmam o diagnóstico.¹

Os primeiros tratamentos utilizados nos nevus CHILD foram com queratolíticos tópicos, emolientes, corticosteroides e inibidores de calcineurina, retinóides orais ou metotrexato, apresentando resultados insatisfatórios, além de representar riscos inerentes ao uso prolongado e em pacientes potencialmente férteis.⁵ Propostas terapêuticas baseadas na patogênese da doença fornecem resultados

mais satisfatórios e incluem a associação tópica de colesterol com estatinas, visando repor o lipídio deficiente ao mesmo tempo que inibe uma fase inicial da biossíntese do colesterol, evitando o acúmulo de esteróis potencialmente tóxicos e outros mediadores.⁶⁻⁹

Descrevemos o acompanhamento de longo prazo (1 a 23 anos) de cinco pacientes femininas com Síndrome CHILD no ambulatório de Dermatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil.

Todos os cinco casos apresentam nevus CHILD, com prurido e infecções de repetição, que melhoram quando as lesões ficam mais finas e menos inflamadas. A hipoplasia de membros ipsilaterais aos nevus CHILD foi a regra; no caso 5, houve aplasia do membro superior direito. Três das cinco pacientes apresentam dimídio esquerdo afetado (1, 3 e 4) – os casos 1 e 3 com mais malformações associadas (tabela 1). Estudos sugerem que o lado direito é mais afetado (razão 7/3), porém os pacientes que apresentam lado esquerdo afetado tendem a ter pior prognóstico, pois as anormalidades viscerais são mais comuns.^{1,2,4}

As duas pacientes mais antigas do seguimento (casos 1 e 2) utilizaram queratolíticos tópicos (ureia 10%, ácido salicílico oclusivo), emolientes e calcipotriol no início do tratamento, com resposta terapêutica insatisfatória. A terapia cutânea com lovastatina e colesterol apresentou resposta satisfatória em quatro das cinco pacientes.

A média de tempo necessária para obter resposta satisfatória com a terapia baseada na patogênese da doença foi de dois meses, com uso diário no início do tratamento (fig. 1), podendo ser reduzido para duas ou três vezes por semana quando a pele se tornou fina e desinflamada. Consideramos resposta satisfatória o afinamento dos nevus CHILD, a redução do prurido e das abrasões que predispõem infecções, inclusive facilitando adaptação para uso de próteses nos membros hipoplásicos, além de melhora relatada na qualidade de vida.

Verificamos perda de eficácia ao longo dos anos, fato ainda não descrito, sem melhora com associação de queratolíticos ou calcipotriol. Observando o princípio de potência de ação farmacológica das estatinas,¹⁰ substituímos a lovastatina por outros fármacos de ação mais potente, como a sinvastatina 2% e depois atorvastatina 2%, quando identificada perda de eficácia ao longo do acompanhamento e a resposta terapêutica foi reestabelecida. O caso 1 foi tratado com lovastatina e depois substituído para sinvastatina, estabilizou temporariamente, mas segue em tratamento

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501280>

☆ Como citar este artigo: Ferradoza MTN, Palhano ACM, Neumayer JMO, Samorano LP, Rivitti-Machado MC, Oliveira ZNP. Long follow-up treating CHILD nevi with topical cholesterol and statins. *An Bras Dermatol.* 2026;101:501280.

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

Tabela 1 Análise comparativa das características clínicas e da resposta terapêutica dos cinco casos de síndrome CHILD

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Idade da paciente	24 anos	12 anos	8 anos	2 anos	1 ano e 9 meses
Tempo de acompanhamento	23 anos	12 anos	8 anos	2 anos	9 meses
Hemicorpo afetado	Esquerdo	Direito	Esquerdo	Esquerdo	Direito
Predileção de lesões cutâneas em áreas de dobras	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Desconforto com prurido e infecções nos nevus CHILD	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Hipoplasia ou agenesia de membro	MS + MI	MS + MI	MI	MS + MI	MS + MI
Outras malformações	Escoliose	Perda auditiva	Corpos vertebrais ovoides Craniossinostose ectasia piélica esquerda Forame oval patente	Não	Escoliose
Tratamento lovastatina 2% + colesterol tópico 2%	6 anos	9 anos	8 anos	Não	Não
Tratamento sinvastatina 2% + colesterol tópico 2%	4 anos	8 meses	Não	2 anos	9 meses
Tratamento atorvastatina 2% + colesterol tópico 2%	Não	1 ano e 6 meses	Não	Não	Não
Estabilidade clínica cutânea	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Melhora na qualidade de vida e prurido com tratamento	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

MS, membro superior; MI, membro inferior.

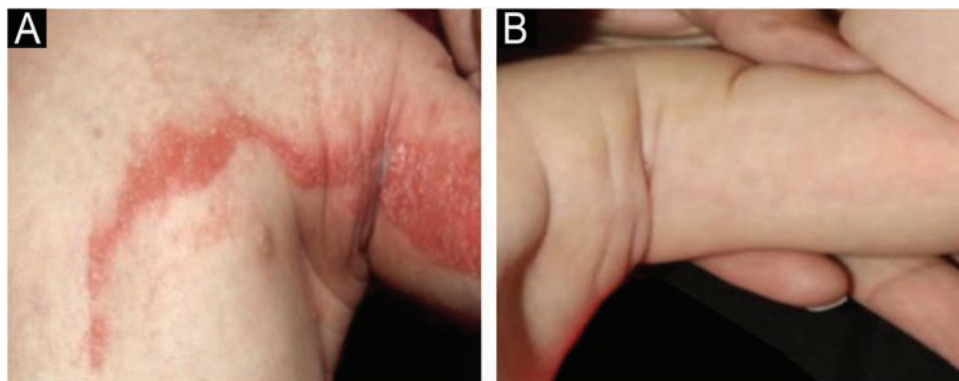


Figura 1 Nevo CHILD, evidenciando lesão *blaschkoide* em área de dobra de paciente recém-nascida (A) sem tratamento (B) após dois meses de uso de sinvastatina 2% + colesterol 2% tópicos.

irregular e com recrudescência das lesões. O caso 2 precisou de uma terceira formulação, a atorvastatina (fig. 2). O caso 3 mantém-se estável somente com lovastatina há oito anos. Os casos 4 e 5 foram iniciados com sinvastatina, estão estáveis e também satisfeitos com os resultados obtidos.

Estudos com maior tamanho amostral e acompanhamento de longo prazo são necessários para entender a evolução

clínica e estabelecer diretrizes terapêuticas eficazes. Esta é a primeira publicação com acompanhamento a longo prazo do tratamento de nevo CHILD com estatinas, enfocando a perda de resposta a longo prazo com lovastatina, menos potente, e subsequente reestabelecimento da resposta com o emprego de sinvastatina e atorvastatina tópicas, com resultados satisfatórios para os pacientes.



Figura 2 Nevo CHILD no membro inferior direito associado à displasia. (A) Lesão recrudescente após nove anos em uso de lovastatina 2% + colesterol 2%. (B) Melhora parcial com substituição por sinvastatina 2% + colesterol 2%. (C) Melhora significativa após substituição por atorvastatina 2% + colesterol 2% tópicos.

Suporte financeiro

Nenhum.

Editor

Hiram Larangeira de Almeida Jr.

Contribuição dos autores

Milene Tiburcio Narenti Ferradoza: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final.

Ana Clara Maia Palhano: Análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final.

Julia Maria de Oliveira Neumayer: Análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final.

Luciana Paula Samorano: Atuação clínica no caso; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final.

Maria Cecília Rivitti-Machado: Participação efetiva na concepção e orientação da pesquisa; revisão crítica e aprovação da versão final do manuscrito.

Zilda Najjar Prado de Oliveira: Participação intelectual na conduta terapêutica, revisão crítica e aprovação da versão final do manuscrito.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Ramphul K, Kota V, Mejias SG, Sathe NC. CHILD syndrome. [Atualizado em 2 fev. 2024]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan [Acesso em 9 dez. 2024]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507813/>>.
- Bornholdt D, König A, Happle R, Leveleki L, Bittar M, Danarti R, et al. Mutational spectrum of NSDHL in CHILD syndrome. *J Med Genet*. 2005;42:17.
- Porter FD, Herman GE. Malformation syndromes caused by disorders of cholesterol synthesis. *J Lipid Res*. 2011;52:6–34.
- Happle R, Mittag H, Küster W, The CHILD. nevus: A distinct skin disorder. *Dermatology*. 1995;191:210–6.
- Elias PM, Williams ML, Crumrine D, Schmuth M. Ichthyoses – clinical, biochemical, pathogenic and diagnostic assessment. 39th ed. Itin P, editor. Basel: Karger; 2010.
- Paller AS, van Steensel MA, Rodríguez-Martín M, Sorrell J, Heath C, Crumrine D, et al. Pathogenesis-based therapy reverses cutaneous abnormalities in an inherited disorder of distal cholesterol metabolism. *J Invest Dermatol*. 2011;131:2242–8.
- Alexopoulos A, Kakourou T. CHILD syndrome: successful treatment of skin lesions with topical simvastatin/cholesterol ointment – a case report. *Pediatr Dermatol*. 2015;32:145–7.
- Sandoval KR, Rivitti-Machado MC, Najjar ZPO, Menta MSN. CHILD syndrome: Successful treatment of skin lesions with topical lovastatin and cholesterol lotion. *An Bras Dermatol*. 2019;94:341–3.
- Christiansen AG, Koppelhus U, Sommerlund M. Skin Abnormalities in CHILD syndrome successfully treated with pathogenesis-based therapy. *Acta Derm Venereol*. 2015;95:752–3.
- Bansal AB, Cassagnol M. HMG-CoA reductase inhibitors [Atualizado em 3 jul. 2023]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;

2025 Jan [Acesso em 20 nov. 2024]. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542212/>>.

Milene Tiburcio Narenti Ferradoza *,
Ana Clara Maia Palhano ,
Julia Maria de Oliveira Neumayer ,
Luciana Paula Samorano ,
Maria Cecilia Rivitti-Machado ,
e Zilda Najjar Prado de Oliveira 

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

* Autor para correspondência.

E-mail: miferradoza@hotmail.com (M.T. Ferradoza).

Recebido em 9 de junho de 2025; aceito em 16 de julho de
2025



CARTAS - TERAPIA

Controle rápido e bem-sucedido de lúpus eritematoso discoide grave refratário utilizando anifrolumabe ☆☆☆



Prezado Editor,

O lúpus eritematoso cutâneo (LEC) é doença autoimune com expressão clínica variável. Pode apresentar-se como afecção exclusivamente cutânea ou como uma das múltiplas manifestações do lúpus eritematoso sistêmico (LES). O lúpus eritematoso discoide (LED) é a forma mais comum de LEC crônico. As lesões geralmente afetam áreas fotoexpostas e aparecem como placas eritematosas endurecidas que evoluem com hiperqueratose folicular, atrofia e hipopigmentação central com hiperpigmentação periférica. Essas lesões podem levar a cicatrizes graves e desfigurantes, particularmente quando localizadas no nariz, pavilhões auriculares e pálpebras¹.

O anifrolumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano que tem como alvo a subunidade do receptor de interferon tipo I¹. Foi recentemente aprovado para o tratamento de LES moderado a grave e é administrado como infusão intravenosa de 300mg a cada quatro semanas. Embora atualmente não esteja aprovado para o tratamento do LEC, dados de ensaios clínicos de fase III (TULIP-1 e TULIP-2) mostraram melhora significativa nas manifestações do LEC em pacientes com LES². Além disso, vários relatos de casos demonstraram sua eficácia rápida e acentuada no LED³⁻⁵.

O presente relato descreve um caso de LED grave e resistente ao tratamento, com envolvimento facial, que apresentou resposta dramática e rápida ao anifrolumabe.

Paciente do sexo feminino, de 56 anos, com fototipo de pele IV de Fitzpatrick e histórico de tabagismo, apresentou LED de longa data afetando a face, a região auricular e os antebraços. A paciente vinha sendo acompanhada pela Dermatologia por mais de 10 anos e já havia sido avaliada para envolvimento sistêmico, o qual foi descartado em múltiplas ocasiões. Seus tratamentos anteriores incluíram corticosteroides tópicos de alta potência, inibidores da calcineurina, prednisona oral e hidroxicloroquina, com controle inadequado da doença.

Após dois anos sem seguimento, a paciente foi reavaliada. Ela havia continuado com hidroxicloroquina 400 mg/dia e corticosteroides tópicos, mas não relatou nenhuma melhora. O exame clínico revelou placas eritematosas com crostas, hipopigmentação central e hiperpigmentação periférica, atrofia e sinais de inflamação crônica, afetando predominantemente a região malar, a pirâmide nasal e o lábio superior. Lesões adicionais estavam presentes nas conchas auriculares e nos antebraços. LES foi novamente excluído. O metotrexato foi iniciado na dose de 10 mg/semana e aumentado para 20 mg/semana, juntamente com fotoproteção rigorosa. Após um ano de terapia com metotrexato, a paciente não apresentou melhora clínica significativa (fig. 1A-B). Dada a gravidade e a resistência às terapias padrão, o anifrolumabe foi introduzido.

Resposta clínica notável foi observada após apenas oito semanas de tratamento. Houve resolução quase completa da inflamação e descamação facial, com redução notável no tamanho da lesão e repigmentação na periferia das áreas previamente hipopigmentadas (fig. 2A-B). Não foram relatados eventos adversos.

Este caso destaca uma forma grave e cicatricial de LED que não respondeu a múltiplas terapias padrão, incluindo hidroxicloroquina, corticosteroides tópicos e sistêmicos e metotrexato. O tratamento com anifrolumabe levou à melhora clínica rápida e substancial, sugerindo que o bloqueio do interferon tipo I pode ser opção terapêutica promissora para o LEC refratário, particularmente em pacientes com lesões crônicas e atróficas e baixa qualidade de vida. Este caso ressalta o papel potencial do anifrolumabe no manejo do LEC de difícil tratamento e apoia a necessidade de mais estudos para estabelecer sua eficácia e segurança em formas cutâneas de lúpus além do LES.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501284>

☆ Como citar este artigo: Ramos J, Leme H, Magarreira-Silva A. Rapid clinical response in refractory discoid lupus erythematosus treated with anifrolumab. An Bras Dermatol. 2026;101:501284.

☆☆ Trabalho realizado na Unidade Local de Saúde Almada-Seixal, Almada, Portugal.



Figura 1 (A-B) Lúpus eritematoso cutâneo crônico da face antes do tratamento com anifrolumabe.

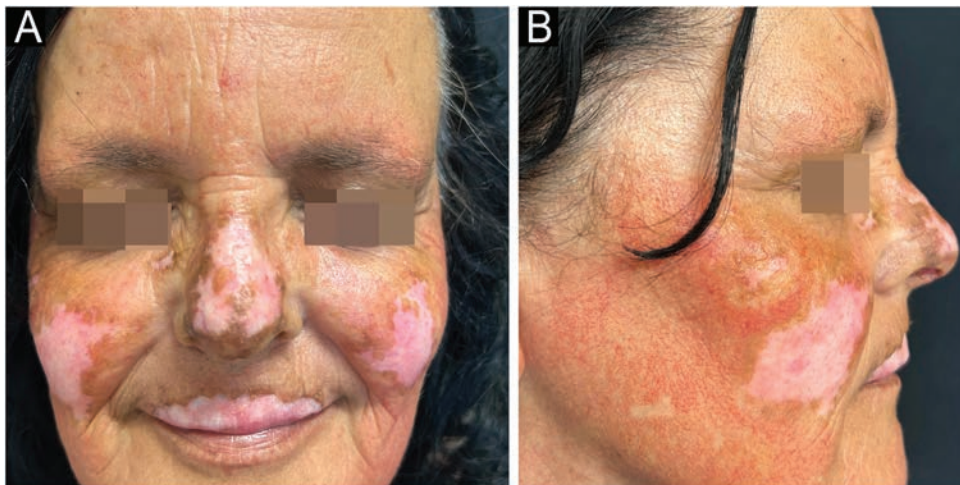


Figura 2 (A-B) Lúpus eritematoso cutâneo crônico da face após apenas oito semanas de tratamento com anifrolumabe.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

José Ramos: Elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; Revisão crítica da literatura; Aprovação da versão final do manuscrito.

Hugo Leme: Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; Aprovação da versão final do manuscrito.

Antonio Magarreiro-Silva: Revisão crítica da literatura; Aprovação 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. Vale ECSD, Garcia LC. Cutaneous lupus erythematosus: a review of etiopathogenic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2023;98:355–72.

2. Morand EF, Furie RA, Bruce IN, Vital EM, Dall'Éra M, Maho E, et al. Efficacy of anifrolumab across organ domains in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of pooled data from the TULIP-1 and TULIP-2 trials. *Lancet Rheumatol.* 2022;4:e282–92.
3. Trentin F, Tani C, Elefante E, Stagnaro C, Zucchi D, Mosca M. Treatment with anifrolumab for discoid lupus erythematosus. *JAMA Dermatol.* 2023;159:224–6.
4. Kowalski EH, Stolarczyk A, Richardson CT. Successful treatment of severe chronic cutaneous lupus with anifrolumab: a series of 6 cases. *JAAD Case Rep.* 2023;37:21–9.
5. Khan MA, Khan FH, Khan HB, Saadeh C, Davey N. Role of anifrolumab in refractory cutaneous manifestations of lupus erythematosus: a case series and literature review. *Cureus.* 2023;15:e39553.

José Ramos *, Hugo Leme  e António Magarreiro-Silva 

Departamento de Dermatologia e Venereologia, Unidade Local de Saúde Almada-Seixal, Almada, Portugal

* Autor para correspondência.

E-mail: jalramos@campus.ul.pt (J. Ramos).

Recebido em 24 de junho de 2025; aceito em 15 de julho de 2025

CARTAS - TERAPIA

Tratamento de extensa leucoplasia oral com *laser* de diodo – Relato de caso com boa resolução ☆☆☆



Prezado Editor,

A leucoplasia oral (LO) é a desordem potencialmente maligna mais comum, definida como mancha ou placa branca não destacável que não pode ser caracterizada clínica ou microscopicamente como outra lesão; portanto, seu diagnóstico é feito por exclusão.¹ A LO apresenta taxa de transformação maligna variável, entre 3,5% a 9,5%.^{2,3} Após a confirmação do diagnóstico por meio da biópsia incisiva, orientações de interrupção de fatores de risco como tabagismo, etilismo e aplicação de métodos terapêuticos cirúrgicos ou não são realizados visando sua resolução.¹

As abordagens não cirúrgicas incluem a aplicação tópica de retinoides, bleomicina, inibidores da ciclo-oxigenase, terapia fotodinâmica. Entretanto, elas têm sido associadas a alta taxa de recorrência, efeitos adversos e falta de evidência científica.¹ A abordagem cirúrgica deve ser feita, sempre que possível, mediante procedimentos de exérese convencional utilizando o bisturi frio ou outras tecnologias, como o *laser* de alta potência, bastante explorado na última década.

Nas leucoplasias mais extensas, o procedimento com bisturi frio torna-se desafiador, pelo risco de sangramento e pela inviabilidade da união dos tecidos por meio de sutura. Diante das limitações citadas, o *laser* de diodo surge como opção viável, pois permite incisão precisa, garante a hemostasia e elimina a necessidade de sutura.⁴ Estudos de longo prazo sobre o prognóstico da LO após a remoção cirúrgica com *laser* de diodo são escassos.⁵⁻⁷ Este artigo apresenta um caso de LO extensa, com displasia epitelial de alto grau,



Figura 1 Imagem inicial da lesão em mucosa jugal do lado esquerdo.

na mucosa jugal, tratada com sucesso por meio do *laser* cirúrgico.

Paciente do sexo masculino, 57 anos, fumante (15 cigarros por dia há 43 anos), apresentou, havia quatro anos, placa branca indolor de superfície ligeiramente verrucosa, com aproximadamente 3 cm, localizada na mucosa jugal esquerda (fig. 1). Diante do aspecto da lesão, a hipótese diagnóstica foi de leucoplasia. Foi realizada biópsia incisiva e orientações para cessação do tabagismo. O exame microscópico revelou displasia epitelial de alto grau, corroborando com o diagnóstico clínico de leucoplasia (fig. 2). Diante da localização e extensão da lesão, o tratamento de escolha foi a excisão completa por meio do *laser* de diodo de alta potência (TW Surgical Laser, MMOptics, São Carlos, SP, Brasil), entrega do feixe com fibra ótica de 400 µm, comprimento de onda 808 nm (infravermelho) em modo contínuo e potência de 1,5W. O procedimento foi realizado sob anestesia local infiltrativa com mepivacaína 2% com vasoconstritor (1,8 mL). Para os cuidados pós-operatórios, foi prescrito analgésico via oral (dipirona 1 g a cada 12 horas em caso de dor) e bochechos com digluconato de clorexidina 0,12%, 3 × /dia, por 14 dias. Após sete dias, o aspecto da região apresentava-se cruento e ausente de dor (fig. 3). Em 30 dias, observou-se ausência de recidivas e cicatrização completa da região e, após 18 e 30 meses (fig. 4), o exame clínico não revelou recidiva da lesão. Apesar das orientações sobre a cessação do tabagismo, o paciente ainda relata fumar, porém em menor frequência. Portanto, seu acompanhamento contínuo é indispensável.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501274>

☆ Como citar este artigo: Tolentino ES, Miranda FV, Santos TC, Ikeshoji LHS, Arioso LSA, Santos PSS, et al. Treatment of extensive oral leukoplakia with diode laser – successful case report. An Bras Dermatol. 2026;101:501274.

☆☆ Trabalho realizado em ambiente de Curso de Atualização de Estomatologia, Instituto Diagnosis, Maringá, PR, Brasil.



Figura 2 Imagem representativa da cicatrização após sete dias de cirurgia com *laser* de diodo.

A literatura é unânime sobre os efeitos positivos do *laser* em cirurgias bucais, tais como ausência de trauma mecânico, capacidade hemostática adequada, visualização do campo cirúrgico, antissepsia da ferida cirúrgica, eliminação da necessidade de suturas, redução de dor e edema no período pós-operatório.^{4,8-10} O impacto térmico do *laser* cirúrgico pode provocar o fechamento dos vasos sanguíneos e linfáticos, minimizando a possibilidade para as células neoplásicas serem disseminadas a outros órgãos por meio da circulação.⁹

No presente relato de caso, a escolha do *laser* de diodo se deu principalmente pela extensão e sítio anatômico da lesão, a fim de proporcionar ao paciente os benefícios que essa técnica cirúrgica oferece. A evolução cicatricial foi acompanhada cuidadosamente, corroborando com as vantagens pós-operatórias que a técnica proporciona. Neste relato de caso, após 30 meses, o aspecto clínico não revelou recidivas, sugerindo a eficácia do procedimento cirúrgico e ótimo prognóstico.

A partir deste relato de caso, pode-se sugerir que a utilização do *laser* de diodo em casos selecionados de LO proporciona a possibilidade de remoção de lesões extensas em um único tempo cirúrgico, com descontaminação do campo operatório, efeito residual de fotobiomodulação

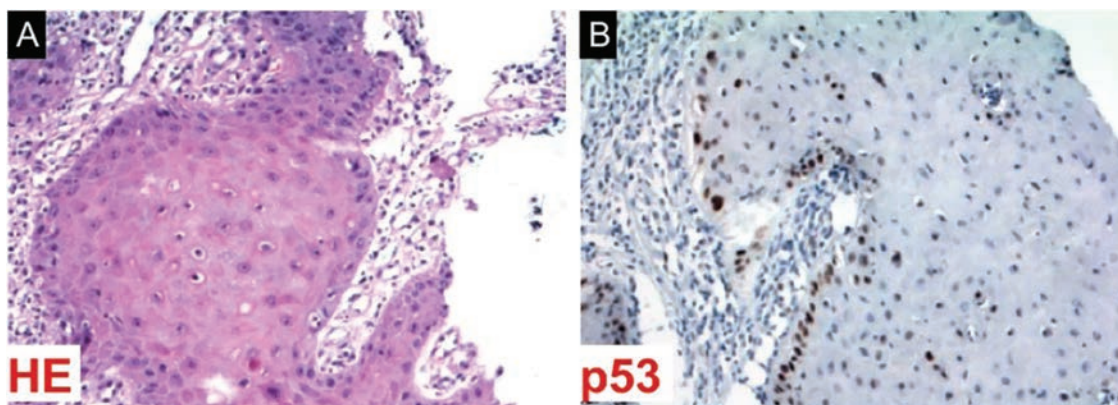


Figura 3 (A) Fotomicrografia revelando epitélio com displasia de alto grau. (B) Estudo imuno-histoquímico revelando expressividade para o gene supressor tumoral TP53.

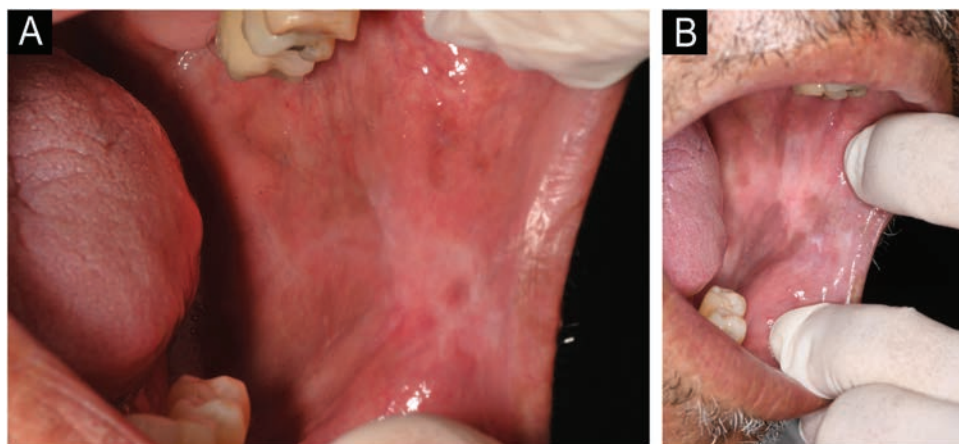


Figura 4 (A) Registro do aspecto da mucosa jugal esquerda após 30 meses. (B) As áreas pigmentadas são sugestivas de melanose por tabagismo.

(modulação da inflamação, analgesia e aceleração da cicatrização), com excelente hemostasia e visualização do campo operatório, além de diminuição de medicações pós-operatórias e maior conforto ao paciente. Todavia, o uso dessa tecnologia ainda é limitado em virtude do escasso número de profissionais habilitados e custo elevado.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Elen de Souza Tolentino: Participação efetiva na conduta terapêutica do caso; concepção e planejamento; elaboração e redação do manuscrito.

Fábio Vieira de Miranda: Participação efetiva na conduta terapêutica do caso, interpretação dos dados; aprovação da versão final do manuscrito.

Tiago Carvalho dos Santos: Participação efetiva na revisão crítica da literatura e do manuscrito.

Lucas Hideki Suzaki Ikeshoji: Participação efetiva na redação; revisão crítica da literatura e do manuscrito.

Letícia Sant'Anna Arioso: Participação efetiva na revisão crítica da literatura e do manuscrito.

Paulo Sérgio da Silva Santos: Participação efetiva na revisão crítica do manuscrito, e aprovação da versão final do manuscrito.

Camila Lopes Cardoso: Participação efetiva na redação e orientação do artigo.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Sílvio Alencar Marques

Referências

1. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO collaborating centre for oral cancer. *Oral Dis.* 2021;27:1862–80.
2. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: A systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med.* 2016;45:155–66.

3. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, Weinstein GS, Newman JG, De Virgilio A, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck.* 2020;42:539–55.
4. Yao Y, Wang Y, Li C, Wu L, Tang G. Management of oral leukoplakia by ablative fractional laser-assisted photodynamic therapy: A 3-year retrospective study of 48 patients. *Lasers Surg Med.* 2022;54:682–7.
5. Bhattarai BP, Singh AK, Singh RP, Chaulagain R, Søland TM, Hasséus B, et al. Recurrence in oral leukoplakia: A systematic review and meta-analysis. *J Dent Res.* 2024;103:1066–75.
6. Monteiro L, Barbieri C, Warnakulasuriya S, Martins M, Salazar F, Pacheco JJ, et al. Type of surgical treatment and recurrence of oral leukoplakia, a retrospective clinical study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017;22:e520–6.
7. Paglioni MDP, Migliorati CA, Faustino ISP, Mariz BALA, Roza ALOC, Vargas PA, et al. Laser excision of oral leukoplakia: does it affect recurrence and malignant transformation? A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2020;109:104850.
8. Mendes PA, Jesus AO, Menezes VCB, Mesquita RA, Souza LN. Uso do laser de diodo em cirurgia bucal: aplicabilidade clínica. *Arq Bras Odontol.* 2018;14:1–12.
9. Amaral MB, de Ávila JM, Abreu MH, Mesquita RA. Diode laser surgery versus scalpel surgery in the treatment of fibrous hyperplasia: A randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44:1383.
10. D'Arcangelo C, Di Nardo, Di Maio F, Prosperi GD, Conte E, Baldi M, et al. A preliminary study of healing of diode laser versus scalpel incisions in rat oral tissue: A comparison of clinical, histological, and immunohistochemical results. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 2007;103:764–73.

Elen de Souza Tolentino ^a, Fábio Vieira de Miranda ^b,
Tiago Carvalho dos Santos ^c,
Lucas Hideki Suzaki Ikeshoji ^d,
Letícia Sant'Anna Arioso ^e,
Paulo Sérgio da Silva Santos ^c
e Camila Lopes Cardoso ^{c,*}

^a Departamento de Odontologia, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR, Brasil

^b Faculdade de Odontologia, UniCesumar, Maringá, PR, Brasil

^c Departamento de Cirurgia, Estomatologia, Patologia e Radiologia, Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Bauru, SP, Brasil

^d Graduação, Centro Universitário Sagrado Coração, Bauru, São Paulo, SP, Brasil

^e Pós-Graduação, Centro Universitário Sagrado Coração, Bauru, São Paulo, SP, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: cardosolopes@usp.br (C.L. Cardoso).

Recebido em 27 de março de 2025; aceito em 8 de julho de 2025



CARTAS - TERAPIA

Pitiríase rubra pilar tipo IV tratada com ixequizumabe[☆]



Prezado Editor,

A pitiríase rubra pilar (PRP) juvenil é dermatose inflamatória rara de etiologia desconhecida, que apresenta desafios diagnósticos e terapêuticos¹. Apesar de um pico de incidência reconhecido na primeira infância, os relatos sobre o manejo clínico da PRP pediátrica, particularmente com as novas terapias biológicas, ainda são escassos. Estudos recentes têm implicado vias imunológicas, particularmente as interleucinas (IL) 17 e 23, na patogênese da PRP, sugerindo potenciais alvos para intervenção terapêutica¹.

Uma criança do sexo feminino, de 8 anos, apresentou histórico de duas semanas de lesões cutâneas progressivas, inicialmente localizadas nas plantas e posteriormente estendendo-se às palmas, rosto, couro cabeludo, joelhos, cotovelos e região occipital e anogenital. Os sintomas incluíam prurido sem variação diurna. Ela não apresentava histórico de episódios febris, uso recente de medicamentos ou vacinas ou histórico familiar de distúrbios dermatológicos. O exame clínico revelou ceratoderma palmoplantar difusa, simétrica, alaranjada e cerosa, com fissuras, acompanhada de placas eritematosas e descamativas com acentuação folicular nos cotovelos, joelhos, região anogenital, face, couro cabeludo e áreas auriculares (fig. 1A-D). Os achados histopatológicos confirmaram PRP, mostrando hipergranulose focal e confluenta característica com alternância de ortoceratose e paraceratose. Com base na apresentação clínica e nos achados histopatológicos, a paciente foi diagnosticada com PRP juvenil tipo IV (forma juvenil circunscrita). O tratamento inicial com corticosteroides tópicos de alta potência não apresentou melhora. O metotrexato 15 mg/semana, juntamente com um curto ciclo de prednisolona (10 mg/dia), também se mostrou ineficaz. Em virtude da gravidade da doença e do impacto na qualidade de vida, ixequizumabe (com dose de ataque de 80 mg) foi introduzido, em adição ao metotrexato, para uso

off-label. Dentro de quatro semanas após o início da terapia, a paciente apresentou melhora significativa. No seguimento de cinco meses, apenas hipopigmentação pós-inflamatória persistia nos joelhos e cotovelos, com resolução completa das lesões nas regiões anogenital, facial e do couro cabeludo, e redução acentuada na infiltração da ceratoderma palmoplantar (fig. 2A-D). A paciente interrompeu com sucesso o uso de corticosteroides tópicos, iniciou a redução gradual do metotrexato e continua com ixequizumabe (40 mg a cada quatro semanas) sem quaisquer efeitos adversos relatados, levando à melhora substancial tanto na qualidade de vida quanto na de sua família.

Dada a heterogeneidade da PRP, não existe abordagem de tratamento universal¹. No presente caso, os retinoides sistêmicos foram evitados em decorrência do risco de fechamento epifisário prematuro. Em vez disso, o metotrexato foi iniciado como terapia de segunda linha; entretanto, nenhuma resposta foi observada após dois meses. As terapias biológicas aprovadas para psoríase têm sido cada vez mais utilizadas em casos de PRP refratários ao tratamento¹.

Entre os agentes anti-TNF-alfa, o etanercepte e o adalimumabe têm sido usados para tratar a PRP pediátrica, juntamente com o ustekinumabe¹. As respostas têm sido variáveis; por exemplo, embora muitos pacientes tratados com ustekinumabe tenham apresentado melhora impressionante, nem todos experimentaram respostas sustentadas ou duradouras¹. Que seja de conhecimento dos autores, nenhum caso de PRP pediátrica tratada com agentes anti-IL-23 foi relatado até o momento.

Com relação às terapias anti-IL-17, seu mecanismo de ação na PRP provavelmente envolve a inibição da proliferação de queratinócitos mediada por IL-17 e vias inflamatórias^{1,2}. O ixequizumabe, um anticorpo anti-IL-17A, é aprovado pelo FDA para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em crianças com 6 anos de idade ou mais. Embora tenha demonstrado eficácia na PRP em adultos, sua segurança e eficácia na PRP pediátrica ainda precisam ser totalmente estabelecidas¹. De modo semelhante, o secuquinumabe, outro anticorpo anti-IL-17A, demonstrou eficácia tanto na PRP em adultos quanto em um caso relatado de PRP tipo V (forma juvenil atípica)¹. O presente caso demonstra melhora notável com o ixequizumabe, tanto nos achados subjetivos quanto objetivos, na PRP juvenil, corroborando ainda mais o único outro caso relatado na literatura³. O ixequizumabe foi preferido ao secuquinumabe porque sua dose de ataque única é mais conveniente do que

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501283>

[☆] Como citar este artigo: Ferreira A, João A, Brito Caldeira M. Type IV pityriasis rubra pilaris treated with ixekizumab. An Bras Dermatol. 2026;101:501283.

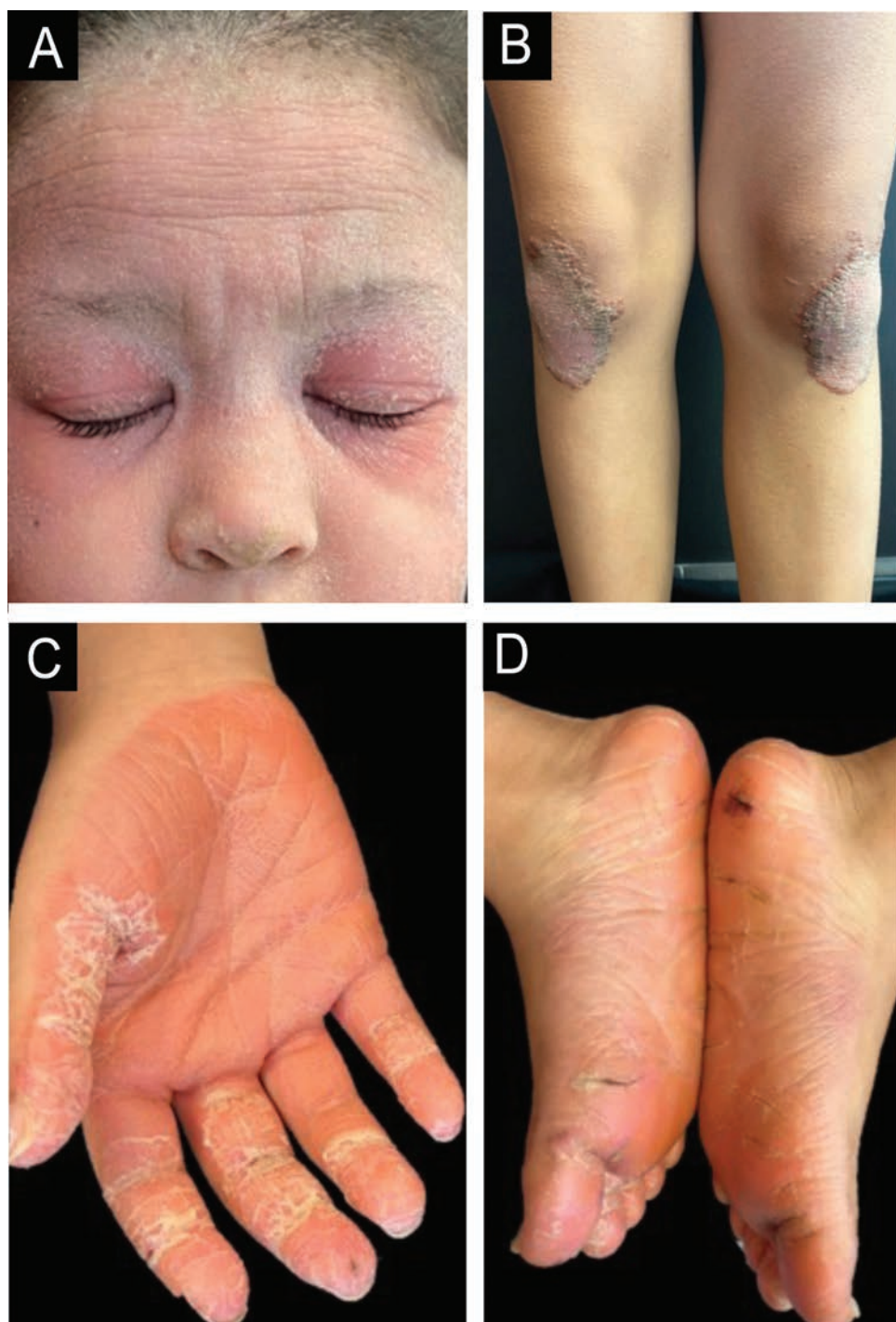


Figura 1 (A–B) Placas eritematosas e descamativas com acentuação folicular na face, couro cabeludo e joelhos. (C–D) Ceratodermia palmoplantar difusa, simétrica, alaranjada e cética com fissuras.

as quatro injeções semanais de secuquinumabe, tornando-o uma escolha mais prática para crianças. Em relação à descontinuação do medicamento, os dados sobre as taxas de recidiva na PRP permanecem limitados. Com base na história natural da PRP juvenil tipo IV, o prognóstico é incerto; no entanto, uma proporção de casos se resolve dentro de 1 a 3 anos após o início, com alguns atingindo remissão completa no final da adolescência². Considerando o contexto clínico, a terapia com ixequizumabe será mantida com regime de

redução gradual planejado, individualizado de acordo com a tolerabilidade da paciente e o controle da doença, com vigilância rigorosa da resposta terapêutica, eventos adversos e risco de recorrência.

Este caso destaca o uso *off-label* bem-sucedido de ixequizumabe na PRP pediátrica, demonstrando seu potencial como opção de tratamento segura e eficaz, oferecendo alternativa promissora às terapias convencionais, como metotrexato e acitretina, que são frequentemente associ-

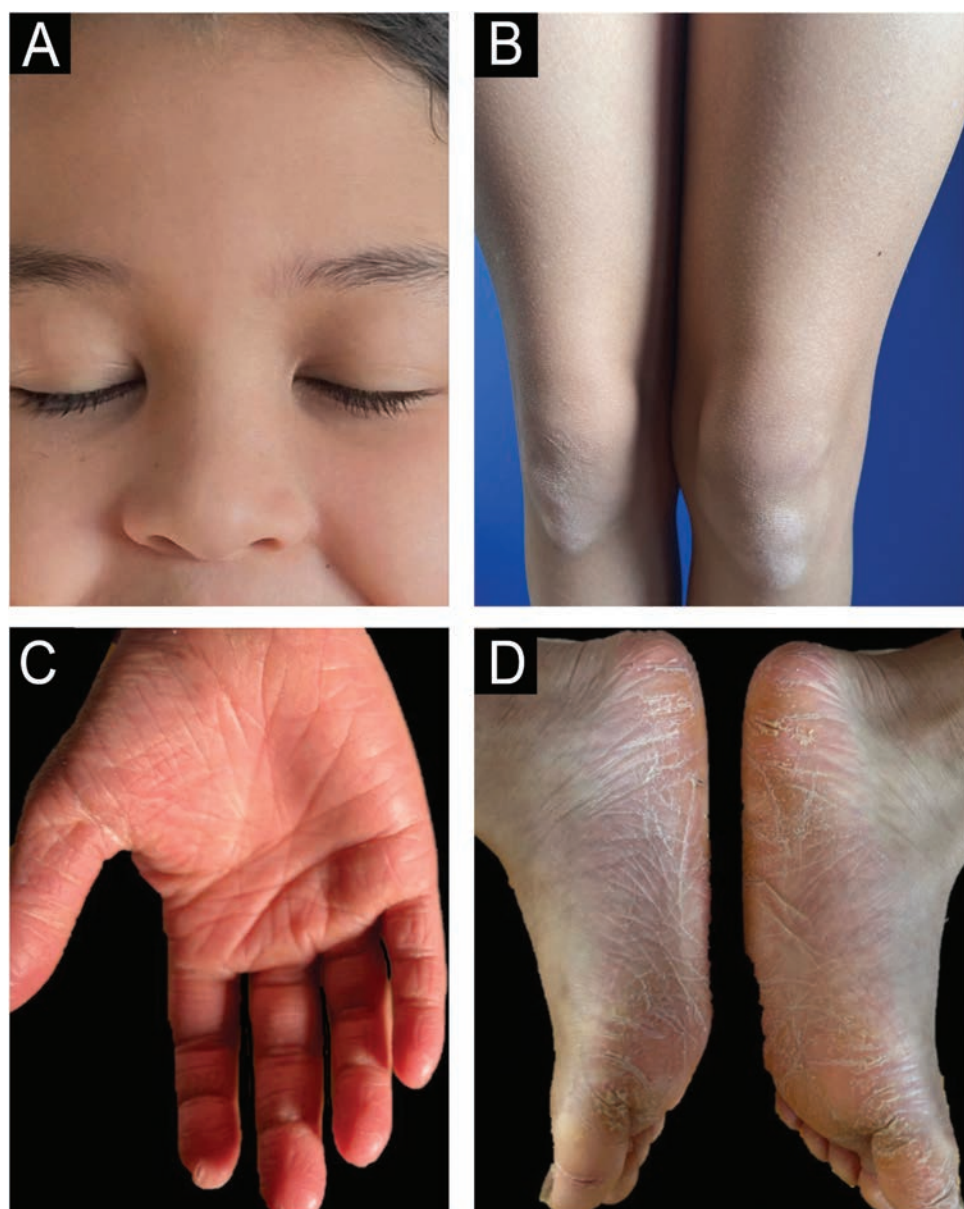


Figura 2 (A–B) Após cinco meses de seguimento, apenas hipopigmentação pós-inflamatória persistiu nos joelhos, com resolução completa das lesões na região facial e do couro cabeludo. (C–D) Redução acentuada da infiltração de ceratoderma palmoplantar.

adas à toxicidade significativa e tolerabilidade limitada em crianças.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Ana Ferreirinha: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; Redação ou revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual relevante; obtenção, análise e interpretação dos dados clínicos; Participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica

e/ou terapêutico do caso; Revisão crítica da literatura; Aprovação da versão final do manuscrito.

Alexandre João: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; Redação ou revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual relevante; obtenção, análise e interpretação dos dados clínicos; Participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutico do caso; Revisão crítica da literatura; Aprovação da versão final do manuscrito.

Margarida Brito Caldeira: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; Redação ou revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual relevante; obtenção, análise e interpretação dos dados clínicos; Participação efetiva na orientação da pesquisa; Participação intelectual em conduta

propedêutica e/ou terapêutico do caso; Revisão crítica da literatura; Aprovação 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. Guenther J, Novack D, Kamath S, Worswick S. Treatment options for juvenile pityriasis rubra pilaris. *Paediatr Drugs*. 2023;25:151–64.

2. Sehgal VN, Srivastava G. (Juvenile) Pityriasis rubra pilaris. *Int J Dermatol*. 2006;45:438–46.
3. Kim EJ, Corey K, Damji Y. Rapid clearance of extensive juvenile pityriasis rubra pilaris with ixekizumab. *Pediatr Dermatol*. 2024;41:1235–7.

Ana Ferreirinha *, Alexandre João 
e Margarida Brito Caldeira 

Departamento de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Unidade Local de Saúde São José, Lisboa, Portugal

* Autor para correspondência.

E-mail: anafcferreirinha@gmail.com (A. Ferreirinha).

Recebido em 3 de junho de 2025; aceito em 23 de junho de 2025



CORRESPONDÊNCIA

Comentário sobre “Relação das respostas do FricTest® com o escore de atividade da urticária, o teste de controle da urticária e escalas de qualidade de vida nos pacientes com dermatografismo sintomático”^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Lemos com grande interesse o estudo de Kırış et al. que examina as associações entre os níveis de resposta do FricTest® e ferramentas de avaliação clínica no dermatografismo sintomático¹. Seu trabalho contribui para o esforço prático de quantificar a atividade da doença e o impacto relatado pelo paciente usando uma ferramenta com potencial para ampla utilidade clínica. Os achados dos autores demonstraram correlação moderada entre as alterações nas respostas do FricTest® de 4,5 mm e 4 mm e escalas validadas, como *urticaria control test* (UCT), *urticaria activity score* (UAS) e *dermatology life quality index* (DLQI), sugerindo que a reatividade da pápula de maior intensidade pode ser clinicamente mais informativa.

No entanto, aspectos importantes da abordagem estatística podem limitar a confiança na força e aplicabilidade dessas associações. A análise baseou-se em coeficientes de correlação de Spearman, mas não relatou intervalos de confiança, o que restringe a interpretabilidade dos tamanhos de efeito observados². Mais importante ainda, a correlação não implica capacidade preditiva. Sem modelagem de regressão para ajustar a gravidade da doença na linha de base ou covariáveis demográficas, permanece

incerto se as alterações nos valores do FricTest® estão independentemente associadas à resposta ao tratamento ou simplesmente refletem a regressão à média. Essa limitação não é meramente questão técnica. Em um contexto clínico, os dermatologistas devem decidir se a repetição do FricTest® contribui significativamente para ajustes terapêuticos ou aconselhamento do paciente. Sem compreender seu valor preditivo adicional em relação às escalas convencionais (p. ex., UCT), a contribuição isolada do teste permanece incerta.

Além disso, a falta de correlação entre as alterações do FricTest® e os escores da escala visual analógica (EVA) para prurido e queimação levanta questões sobre a especificidade fisiopatológica dessa medida. Se o teste refletir a responsividade mecânica da pápula, mas não a gravidade subjetiva dos sintomas, seu papel pode se limitar a contextos diagnósticos, em vez de monitoramento longitudinal^{3,4}. Essa desconexão merece avaliação mais detalhada, principalmente porque o dermatografismo sintomático é fundamentalmente uma condição vivenciada pelo paciente.

Apesar dessas preocupações, o estudo em questão agrega valor ao sugerir que estímulos de baixa pressão (3,5 e 3 mm) não se correlacionam bem com escalas validadas. Isso restringe os limiares clinicamente úteis e pode ajudar a simplificar os protocolos de administração dos testes. Além disso, também reforça o fato de que a granularidade excessiva nos testes de provocação pode introduzir ruído estatístico sem ganho clínico.

Elogiamos os autores por integrarem instrumentos específicos da doença e de qualidade de vida em análise unificada e por contribuírem com dados sobre uma ferramenta diagnóstica relativamente pouco investigada. Pesquisas futuras devem se concentrar em validar esses achados por meio de modelos multivariáveis e explorar se o FricTest® altera a previsão de recaída ou remissão quando usado em conjunto com escalas padrão.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Prajnasini Satapathy: Conceitualização, metodologia, redação do rascunho original, revisão e edição.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501285>

☆ Como citar este artigo: Satapathy P, Mehta R, Sah R. Comment on “The relationship of FricTest® responses with an urticaria activity score, urticaria control test and quality of life scales in patients with symptomatic dermatographism”. An Bras Dermatol. 2026;101:501285.

☆☆ Trabalho realizado no Center for Global Health Research, Saveetha Medical College and Hospital, Saveetha Institute of Medical and Technical Sciences, Chennai, Tamil Nadu, Índia.

Rachana Mehta: Redação do rascunho original, revisão e edição.

Ranjana Sah: Validação, supervisão, administração do projeto, redação do rascunho original, revisão e edição.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Luciana Patricia Fernandes Abbade

Referências

1. Kıraç ÖF, Tosun M, Güner RY, Akyol M. The relationship of FricTest® responses with an urticaria activity score, urticaria control test and quality of life scales in patients with symptomatic dermographism. *An Bras Dermatol*. 2025;100:501147.

2. Kıraç 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 dermographism. *An Bras Dermatol*. 2025;100:501147–57.
3. Schober P, Bossers SM, Schwarte LA. Statistical significance versus clinical importance of observed effect sizes. *Anesth Analg*. 2018;126:1068–72.
4. Liu J, Verrett M, Wieand A, Burch A, Jeon A, Collins J, et al. Longitudinal monitoring of hypertonia through a multimodal sensing glove. *Biosens Bioelectron*. 2025;267:116829.

Prajnasini Satapathy ^a, Rachana Mehta ^{b,*}
e Ranjana Sah ^c

^a Center for Global Health Research, Saveetha Medical College and Hospital, Saveetha Institute of Medical and Technical Sciences, Chennai, Tamil Nadu, Índia

^b SR Sanjeevani Hospital, Kalyanpur, Siraha, Nepal

^c Dr. D. Y. Patil Medical College Hospital and Research Centre, Dr. D. Y. Patil Vidyapeeth (Deemed-to-be-University), Pimpri, Maharashtra, Índia

* Autor para correspondência.

E-mail: rachana.mehta0909@gmail.com (R. Mehta).

Recebido em 6 de agosto de 2025; aceito em 1 de novembro de 2025



CORRESPONDÊNCIA

Comentário sobre “A relação das respostas do FricTest com um escore de atividade da urticária, teste de controle da urticária e escalas de qualidade de vida nos pacientes com dermatografismo sintomático” - Resposta^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Agradecemos sinceramente à Dra. Prajnasini Satapathy e seus colegas pelo interesse em nosso artigo e pelas observações construtivas. Agradecemos a oportunidade de esclarecer certos aspectos metodológicos e a interpretação clínica de nossos achados.

Em relação à abordagem estatística, nosso estudo utilizou o teste de correlação de Spearman, visto que a análise de Kolmogorov-Smirnov indicou distribuição de dados não paramétrica. Embora os intervalos de confiança para os coeficientes de correlação não tenham sido fornecidos, tanto os valores de *p* quanto as magnitudes da correlação foram relatados de maneira transparente para indicar a direção e a força das associações. Em estudos futuros com populações maiores e mais diversas, pretendemos incluir intervalos de confiança de 95% para melhorar a precisão e a reprodutibilidade.

O objetivo do nosso estudo foi exploratório – examinar se as respostas do FricTest[®] se correlacionam com instrumentos validados de atividade da doença e qualidade de vida, como *urticaria control test* (UCT), *urticaria activity score* (UAS) e *dermatology life quality index* (DLQI). Concordamos plenamente que o modelo de regressão ofereceria informações adicionais sobre o valor preditivo; entretanto, dado o tamanho amostral limitado (*n* = 71) e o desenho unicêntrico, tais

análises teriam apresentado risco de sobreajuste do modelo. Estudos multicêntricos futuros com coortes maiores estão planejados para avaliar se os limiares do FricTest[®] predizem independentemente a resposta ao tratamento após o controle de fatores de confusão clínicos.

A falta de correlação entre as alterações do FricTest[®] e os escores da EVA pode ser explicada pelos diferentes domínios que essas medidas avaliam. O FricTest[®] quantifica a reatividade mecânica objetiva da pápula, enquanto a EVA reflete a percepção subjetiva dos sintomas pelos pacientes, como prurido ou queimação. Discrepâncias semelhantes entre parâmetros objetivos e subjetivos foram relatadas em outros estudos de urticária crônica induzida^{1,2}. Essa divergência destaca que o FricTest[®] captura principalmente limiar físico de dermatografismo, em vez da carga subjetiva da doença.

Também enfatizamos que nosso estudo não teve como objetivo demonstrar a superioridade do FricTest[®] sobre as ferramentas estabelecidas, mas sim explorar seu papel complementar. A descoberta de que as pontas de 4 mm e 4,5 mm apresentaram a melhor correlação com as alterações no UCT e no DLQI reforça a utilidade clínica do FricTest[®] como instrumento de monitoramento complementar, potencialmente refinando a avaliação objetiva no dermatografismo sintomático.

Como reconhecido no artigo, o tamanho amostral limitado e o fato de ter sido realizado em um único centro restringem a generalização dos resultados. No entanto, este estudo piloto foi conduzido em um centro UCARE certificado para gerar dados preliminares para projetos de validação em maior escala.

Por fim, agradecemos os valiosos comentários dos leitores. Compartilhamos da opinião de que medidas objetivas e padronizadas, como o FricTest[®], podem aprimorar o monitoramento da atividade da doença quando interpretadas em conjunto com os resultados relatados pelos pacientes. Esperamos que nossa resposta esclareça a intenção e a estrutura metodológica do estudo e contribua para a discussão informada sobre ferramentas quantitativas na urticária crônica induzida.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2026.501288>

☆ Como citar este artigo: Tosun M, Kırac ÖF, Güner RY, Akyol M. Author response letter to the editor. *An Bras Dermatol*. 2026;101:501288.

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

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Ömer Faruk Kırar: Redação, metodologia, curadoria de dados, software, contribuiu para o seguimento clínico e manejo dos pacientes.

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

Rukiye Yasak Güner: Redação, metodologia.

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

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor Associado Científico

Luciana P. Fernandes Abbade.

Referências

1. Mlynek A, Vieira dos Santos R, Ardelean E, Weller K, Magerl M, Church MK, et al. A novel, simple, validated and reproducible instrument for assessing provocation threshold levels in patients with symptomatic dermographism. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38:360–6.
2. Can PK, Etikan P, Kızıltaç U, Kızıltaç K, Singer R, Kocaturk 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;178:76–82.

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

^a *Departamento de Dermatologia, Faculty of Medicine, Sivas Cumhuriyet University, Sivas, Turquia*

^b *Departamento de Dermatologia, Osmaniye Düzüçi Hospital, Osmaniye, Turquia*

* Autor para correspondência.

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

Recebido em 21 de outubro de 2025; aceito em 1 de novembro de 2025



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE DERMATOLOGIA

Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br



CORRESPONDÊNCIA

Carta ao Editor referente a: "Diretrizes pré e pós-analíticas para o diagnóstico microscópico de melanoma: recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia" ☆,☆☆



Prezado Editor,

Gostaríamos de expressar algumas preocupações em relação às conclusões do estudo de Xavier-Junior et al.¹ Os autores afirmaram que "o uso da cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) não é validado para o tratamento de lesões melanocíticas e pode comprometer a precisão diagnóstica", fazendo referência a um estudo que avaliou o viés em ensaios clínicos envolvendo tanto a CMM quanto a excisão em estágios (EE)².

No referido estudo, os autores concluíram que são necessários ensaios clínicos randomizados e controlados por viés, comparando a excisão local ampla (ELA), a EE e a CMM, sem afirmar que a CMM ou a EE sejam inválidas. Além disso, o estudo não fez referência a pesquisas sobre ELA, incluindo aquelas que abordam lesões na cabeça e pescoço, o que poderia ter contribuído para uma comparação mais precisa entre as técnicas.

Os autores também observaram que o congelamento de um tumor suspeito de melanoma pode comprometer a precisão diagnóstica. Um dos estudos citados mencionou duas investigações. A primeira desencorajou o uso de cortes congelados para parâmetros prognósticos – ponto com o qual concordamos. O diagnóstico e o microestadiamento do melanoma devem ser realizados em cortes permanentes embebidos em parafina. É importante notar, no entanto, que o mesmo estudo destacou que, em situações específi-

cas, a CMM pode oferecer vantagens no tratamento cirúrgico do melanoma.

O segundo estudo citado³ comparou a avaliação das margens em cortes congelados *en face* de 13 melanomas com cortes subsequentes em parafina. No entanto, a amostra pequena e heterogênea, a falta de padronização técnica e a suposição errônea de que cortes mais profundos em parafina representam o padrão-ouro limitam profundamente suas conclusões. O estudo mede a variabilidade da amostragem em vez da verdadeira precisão diagnóstica ou risco de recorrência. Sabe-se que cortes de 4 µm e técnicas de congelamento rápido são necessários para qualidade histológica ideal.

A National Comprehensive Cancer Network recomenda a CMM como opção para melanomas minimamente invasivos localizados em áreas anatomicamente restritas. Uma revisão sistemática e metanálise recente demonstrou taxas de cura mais altas do que as obtidas com ELA, com recorrência local significativamente menor⁴. Além disso, a CMM tem sido associada à melhora da sobrevida global em melanomas de cabeça e pescoço⁵.

Em situações especiais – como lesões grandes e mal definidas localizadas em áreas anatomicamente restritas –, técnicas que propiciam a avaliação completa das margens são cruciais. Nesses casos, os métodos tradicionais de processamento histológico que avaliam apenas uma porção da verdadeira margem cirúrgica geram preocupações sobre excisão incompleta e recorrência.

Apesar das críticas contínuas em relação aos desafios da análise por congelamento em lesões melanocíticas, a avaliação das margens durante a CMM provou ser eficaz, é amplamente validada na literatura e é endossada por importantes painéis internacionais de oncologia.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

José Antonio Jabur da Cunha: Revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; concepção e planejamento do estudo.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501271>

☆ Como citar este artigo: Jabur da Cunha JA, Tarlé RG, Tavares GT. Letter to the Editor regarding: "Pre-and post-analytical guidelines for the microscopic diagnosis of melanoma: recommendations from the Brazilian Society of Pathology". An Bras Dermatol. 2026;101:501271.

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

Roberto Gomes Tarlé: Revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; concepção e planejamento do estudo.

Glaysson Tassara Tavares: Revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; concepção e planejamento do estudo.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Sílvio Alencar Marques

Referências

1. Xavier-Júnior JCC, Coelho KMPA, Macedo MP, Lellis RF, Pinheiro Junior NF, Rocha RF. Dermatopathology Committee of the Brazilian Society of Pathology. Pre and post-analytical guidelines for the microscopic diagnosis of melanoma: recommendations from the Brazilian Society of Pathology. *An Bras Dermatol*. 2025;100:501139.
2. Adalsteinsson JA, Stoj VJ, Algzlan H, Swede H, Torbeck RL, Ratner D. Limitations in the literature regarding Mohs sur-

gery and staged excision for melanoma: a critical review of quality and data reporting. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88:404–13.

3. Prieto VG, Argenyi ZB, Barnhill RL, Duray PH, Elenitsas R, From L, et al. Are en face frozen sections accurate for diagnosing margin status in melanocytic lesions? *Am J Clin Pathol*. 2003;120:203–8.
4. Pride RLD, Miller CJ, Murad MH, Erwin PJ, Brewer JD. Local recurrence of melanoma is higher after wide local excision versus Mohs micrographic surgery or staged excision: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Surg*. 2022;48:164–70.
5. Hanson J, Demer A, Liszewski W, Foman N, Maher I. Improved overall survival of melanoma of the head and neck treated with Mohs micrographic surgery versus wide local excision. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:149–55.

José Antonio Jabur da Cunha ^{a,*},
Roberto Gomes Tarlé ^b e Glaysson Tassara Tavares ^c

^a *Clínica de Dermatologia, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

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

^c *Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil*

* Autor para correspondência.

E-mail: jaburcunha@hotmail.com (J.A. Jabur da Cunha).

Recebido em 20 de outubro de 2025; aceito em 14 de novembro de 2025



CORRESPONDÊNCIA

Carta ao Editor referente a: "Diretrizes pré e pós-analíticas para o diagnóstico microscópico de melanoma: recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia" – Resposta^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Lemos com grande interesse a carta do Dr. Cunha referente à nossa diretriz recentemente publicada¹. Tanto o College of American Pathologists² quanto a National Comprehensive Cancer Network (NCCN)³ desencorajam fortemente o uso de cortes congelados para a maioria das lesões melanocíticas quando margens clínicas padrão podem ser obtidas sem limitações significativas. Essas instituições enfatizam que o diagnóstico preciso de melanoma continua a depender de cortes de Hematoxilina & eosina (H&E) de tecido fixado em formalina e embebido em parafina, complementados, quando apropriado, por imuno-histoquímica²⁻⁴, uma vez que o melanoma representa grupo heterogêneo de tumores com múltiplos subtipos histológicos e comportamentos biológicos distintos⁴.

As margens cirúrgicas periféricas recomendadas e os métodos para sua avaliação em melanoma de cabeça e pescoço e lentigo maligno permanecem sujeitos a considerável debate. Essa incerteza reflete, em grande parte, a falta de estudos prospectivos consistentes e bem delineados que abordem o manejo dessas lesões desafiadoras. Uma revisão crítica recente identificou risco muito alto de viés (97,9%) entre os estudos que avaliaram a cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) para melanoma⁵.

Embora ainda não haja validação robusta para o uso da CMM em lesões melanocíticas, avanços recentes nessa área merecem reconhecimento. De acordo com as diretri-

zes mais recentes da NCCN para melanoma cutâneo, a CMM – ou outras técnicas que permitem avaliação abrangente das margens – pode proporcionar controle local equivalente ou até superior para certos melanomas pT1a em locais selecionados, particularmente na face, orelhas e áreas acrais³. É essencial, no entanto, que os potenciais candidatos sejam cuidadosamente selecionados e recebam aconselhamento completo. O emprego bem-sucedido dessas técnicas, que se aplicam apenas a um pequeno subconjunto de pacientes com melanoma, requer equipe multidisciplinar bem treinada e experiente. É importante destacar que, considerando os melanomas que surgem em pele com extenso dano solar cumulativo, a interpretação histopatológica pode ser especialmente desafiadora. Essa dificuldade surge de alterações melanocíticas actínicas e margens tumorais mal definidas com áreas "saltadas"⁴ – fatores que podem ser ainda mais agravados por lâminas tecnicamente subótimas.

Por fim, como também reconhecido pela NCCN³, nenhum estudo prospectivo comparativo avaliou ainda os diferentes métodos de excisão para melanoma. Essa lacuna deixa o tema em aberto para discussão científica contínua. Estudos prospectivos, independentes e bem delineados são necessários para esclarecer o papel potencial da CMM e de outras técnicas cirúrgicas no tratamento de lesões melanocíticas.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

José Cândido Caldeira Xavier Junior: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação ou revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual relevante; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Karina Munhoz de Paula Alves Coelho: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação ou revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual relevante; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Mariana Petaccia de Macedo: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação, ou revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual relevante;

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501272>

☆ Como citar este artigo: Xavier-Junior JCC, Coelho KMPA, Macedo MP, Lellis RF, Pinheiro Junior NF, Rocha RF. Letter to the Editor regarding: "Pre- and post-analytical guidelines for the microscopic diagnosis of melanoma: recommendations from the Brazilian Society of Pathology" – Reply. An Bras Dermatol. 2026;101:501272.

☆☆ Trabalho realizado na Sociedade Brasileira de Patologia, São Paulo, SP, Brasil.

participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Rute Facchini Lellis: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação, ou revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual relevante; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Nathanael de Freitas Pinheiro Junior: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação, ou revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual relevante; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Robledo Fonseca Rocha: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação, ou revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual relevante; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Sílvio Alencar Marques

Referências

1. Xavier-Júnior JCC, Coelho KMPA, Macedo MP, Lellis RF, Pinheiro Junior NF, Rocha RF. Dermatopathology Committee of the Brazilian Society of Pathology. Pre-and post-analytical guidelines for the microscopic diagnosis of melanoma: recommendations from the Brazilian Society of Pathology. *An Bras Dermatol*. 2025;100:501139.
2. College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Excision Specimens from Patients with Invasive Melanoma of the Skin. Version 1.2.0.0. 2025.

3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Melanoma: cutaneous. Version 2.2025; 2025.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Skin Tumours. 5th ed Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2025.
5. Adalsteinsson JA, Stoj VJ, Algılan H, Swede H, Torbeck RL, Ratner D. Limitations in the literature regarding Mohs surgery and staged excision for melanoma: a critical review of quality and data reporting. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88:404–13.

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

^a Instituto de Patologia de Araçatuba, Araçatuba, SP, Brasil

^b Faculdade de Medicina, Centro Universitário Católico Unisalesiano, Araçatuba, SP, Brasil

^c Programa de Pós-Graduação em Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

^d Centro de Diagnósticos Anátomo-Patológicos (CEDAP), Joinville, SC, Brasil

^e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Biologia do Câncer Infantil e Oncologia Pediátrica, Porto Alegre, RS, Brasil

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

^g Laboratório de Patologia, Hospital da Santa Casa de São Paulo, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^h Imagepat Anatomia Patológica Ltda., Salvador, BA, Brasil

ⁱ Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, RR, Brasil

^j Laboratório de Patologia de Roraima, Boa Vista, RR, Brasil

* Autor para correspondência.

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

Recebido em 3 de novembro de 2025; aceito em 14 de novembro de 2025



Anais Brasileiros de Dermatologia
Janeiro / Fevereiro 2026

Impresso em fevereiro de 2026

4º IMUNO&DERMA

DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

IMUNOBIOLOGICOS • PSORÍASE • DOENÇAS IMUNOMEDIADAS



5º SOLAPS⁺DI

Congreso de la Sociedad Latinoamericana
de Psoriasis y Dermoimunología

04 a 06/06/2026 ■ Rio de Janeiro - RJ



ACESSE O SITE
E INSCREVA-SE!

REALIZAÇÃO:

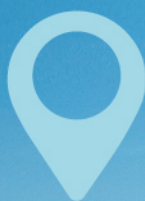




79º CSBD
2026

FORTALEZA 10 A 12 DE SETEMBRO

Nosso próximo encontro!



APROXIME A CÂMERA
DO CELULAR E
INSCREVA-SE!

5& - * = \$ i 0 s



+(?A 8

