



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**CAMPUS DE SOBRAL**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**VANDO BARBOSA DE SOUSA**

**EFICÁCIA DA BETAMETASONA INTRALESIONAL *VERSUS* TRIANCINOLONA  
ACETONIDA NO TRATAMENTO DA ALOPECIA AREATA**

**SOBRAL**

**2020**

VANDO BARBOSA DE SOUSA

EFICÁCIA DA BETAMETASONA INTRALESIONAL *VERSUS* TRIANCINOLONA  
ACETONIDA NO TRATAMENTO DA ALOPECIA AREATA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Plácido Nogueira Arcanjo.

SOBRAL

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- S698e Sousa, Vando Barbosa de.  
Eficácia da betametasona intralesional versus triancinolona acetona no tratamento da alopecia areata / Vando Barbosa de Sousa. – 2020.  
52 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Sobral, 2020.  
Orientação: Prof. Dr. Francisco Plácido Nogueira Arcanjo.
1. Alopecia areata . 2. Betametasona. 3. Triancinolona acetona. I. Título.

CDD 610

---

VANDO BARBOSA DE SOUSA

EFICÁCIA DA BETAMETASONA INTRALESIONAL *VERSUS* TRIANCINOLONA  
ACETONIDA NO TRATAMENTO DA ALOPECIA AREATA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Ciências da Saúde.

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Francisco Plácido Nogueira Arcaño (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profª. Dra. Lissiana Magna Vasconcelos Aguiar  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profª. Dra. Carla Thiciane Vasconcelos de Melo  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

À minha esposa, Marilza.

Aos meus pais, João Rodrigues e Maria de  
Fátima.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pai misericordioso, por ter me dado vida, pelas bênçãos espirituais, por transformar a minha vida todos os dias, dando-me conhecimento e iluminação.

À minha esposa, Marilza, que está comigo em todos os momentos, por seu amor e compreensão, pelos conselhos e por me motivar a melhorar sempre.

Ao meus pais, João Rodrigues e Maria de Fátima, pela educação e amor que recebi, pelos sacrifícios que fizeram, os quais permitiram que eu chegasse até aqui.

Ao meu orientador, Dr. Plácido Arcanjo, que foi sempre muito solícito, disponibilizando o seu tempo e conhecimento.

Aos colegas que ajudaram a desenvolver a pesquisa, Flávio Queiroz, Aline Valeriano, Juliana Pontes, Fernando Luz e Jaqueline Barbeito.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará, que exercem seu ofício com grande dedicação.

Aos pacientes portadores de alopecia areata, que se dispuseram a colaborar com este trabalho.

Aos Dr. Filipe Nobre, que colaborou com a qualificação do projeto de pesquisa que resultou neste trabalho.

Aos membros da banca examinadora, Dra Lissiana Aguiar e Dra Carla Thiciane, que gentilmente aceitaram participar desta dissertação.

“Confia ao Senhor as tuas obras, e teus  
pensamentos serão estabelecidos”  
(BÍBLIA, Provérbios 16:3)

## RESUMO

Alopecia areata é uma doença relativamente comum que acomete os folículos pilosos, com uma incidência acumulada ao longo da vida em torno de 2%. Tipicamente, se manifesta com o surgimento súbito de áreas de alopecia bem delimitadas, circulares, sem sinais inflamatórios, no couro cabeludo. Sua patogênese ainda não está totalmente esclarecida, mas fortes evidências nos fazem acreditar que é um distúrbio autoimune. Numerosas formas de tratamento foram estudadas. Em sua apresentação mais típica, em placas e localizada, o uso de corticoide intralesional é a terapia de primeira linha. A literatura é unânime ao indicar a triancinolona acetona intralesional como terapia de escolha. Embora essa modalidade de tratamento seja usada há mais de 60 anos, o uso de outros corticoides, como a betametasona, é pouco estudado. Em alguns países, como o Brasil, a triancinolona acetona não é disponível comercialmente. Utiliza-se então seu derivado menos solúvel, triancinolona hexacetona, ou betametasona. Por ter uma meia vida excessivamente longa, a triancinolona hexacetona é menos adequada para uso intralesional. Apesar de a betametasona também ser utilizada com frequência no Brasil, não há até o presente momento, evidências suficientes na literatura que indiquem a sua melhor concentração para uso na alopecia areata, nem a sua eficácia. Este trabalho visa avaliar a eficácia e a segurança do uso intralesional da betametasona, quando comparado a triancinolona acetona. Realizamos um ensaio clínico auto-controlado (intrasujeito), duplo-cego (paciente e avaliadores), randomizado. Foram recrutados 12 pacientes que tiveram uma placa de alopecia dividida em quatro quadrantes. Cada quadrante recebeu, de forma randomizada, injeção intralesional de um dos seguintes tratamentos: triancinolona acetona 2,5mg/ml, betametasona 0,375mg/ml, betametasona 1,75mg/ml ou soro fisiológico 0,9% (placebo). A intervenção foi repetida no mesmo quadrante a cada 4 semanas, totalizando 3 sessões. Foram realizadas avaliação visual e dermatoscópica dos resultados. Triancinolona acetona 2,5mg/ml apresentou, nas semanas 4 e 8, melhor resultado na comparação visual da repilação. Entretanto, ao final do estudo, triancinolona 2,5mg/ml e betametasona 1,75mg/ml tiveram respostas semelhantes, sendo significativamente superiores a betametasona 0,375mg/ml e ao placebo ( $p=0.0489$  e  $<.0001$ , respectivamente). Houve uma redução progressiva no número de pelos distróficos em todos os quadrantes de intervenção e no placebo. Entretanto, a redução foi mais rápida nos quadrantes que sofreram intervenção. Nenhum paciente apresentou efeitos adversos ao tratamento. Desta forma, o estudo sugere que triancinolona acetona 2,5mg/ml promove uma repilação mais rápida, mas após 8 e 12 semanas de tratamento, betametasona na concentração de 1,75mg/ml tem resultados semelhantes. Assim, betametasona intralesional



1,75mg/ml parece ser uma opção segura e eficaz no tratamento da alopecia areata localizada.

**Palavras-chave:** Alopecia areata. Betametasona. Triancinolona Acetonida.

## ABSTRACT

Alopecia areata is a relatively common disease that affects hair follicles, with a cumulative lifetime incidence of around 2%. Typically, it is manifested with the sudden appearance of well-defined, circular areas of alopecia, without inflammatory signs on the scalp. Its pathogenesis is not yet fully understood, but strong evidence makes us believe it is an autoimmune disorder. Numerous forms of treatment have been studied. In its most typical, plaque and localized presentation, the use of intralesional corticosteroids is the first-line of therapy. The literature is unanimous in indicating intralesional triamcinolone acetonide as the therapy of choice. Although this treatment modality has been used for over 60 years, the use of other corticosteroids such as betamethasone is poorly studied. In some countries, such as Brazil, triamcinolone acetonide is not commercially available, its less soluble derivative triamcinolone hexacetonide or betamethasone is then used. For having an excessively long half-life, triamcinolone hexacetonide is less suitable for intralesional use. Although intralesional betamethasone is often used in Brazil, to date, there is insufficient evidence in the literature to indicate the best concentration for use in AA, nor its efficacy. This study aims to evaluate the effectiveness and safety of using intralesional betamethasone when compared to triamcinolone acetonide. A within-patient double blind (patient and examiner) randomized controlled trial was performed. We recruited 12 patients with alopecia plaque divided into four quadrants. Each quadrant, after randomization, received an intralesional injection with one of the following treatments: triamcinolone acetonide 2.5 mg/ml, betamethasone 0.375mg/ml, betamethasone 1.75mg/ml, or 0.9% saline (placebo). The intervention was repeated in the same quadrant every 4 weeks, totaling 3 sessions. Visual and dermoscopic evaluation of the results were performed. At 4 and 8 weeks of intervention, triamcinolone acetonide 2.5 mg/ml provided the best visual results. Nevertheless, at the end of the study, the best visual results were seen with both triamcinolone acetonide and betamethasone 1.75mg/ml, with significant difference when compared to betamethasone 0.375mg/ml and placebo ( $p=0.0489$  and  $<.0001$ , respectively). There was a progressive reduction in the number of dystrophic hairs in all intervention quadrants and placebo; however, the reduction was faster in the intervention quadrants. No local adverse effects were observed in any of the patients. Triamcinolone acetonide shows earlier results in repilation, but at 8 and 12 weeks betamethasone at a concentration of 1.75mg/ml had similar results to triamcinolone acetonide. Thus, intralesional betamethasone seems to be a safe and effective therapeutic option in alopecia areata.

**Keywords:** Alopecia areata. Betamethasone. Triamcinolone acetonide.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Placas de alopecia areata com áreas bem demarcadas.....	21
Figura 2 – Ciclo normal de crescimento do cabelo.....	21
Figura 3 – Marcação dos quadrantes de intervenção.....	29

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Formas de resposta ao tratamento.....	31
Tabela 2 – Orientações aos avaliadores para registro da resposta terapêutica.....	32

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	alopecia areata
CI	corticoide intralesional
FP	folículo piloso
JAK	janus quinase
HLA-DR	antígeno leucocitário humano-DR
MHC	complexo de histocompatibilidade principal
NAAF	National Alopecia Areata Foundation
TA	triancinolona acetona

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>2.</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>18</b>
<b>3.</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>19</b>
<b>3.1</b>	<b>Alopecia areata.....</b>	<b>19</b>
<b>3.2</b>	<b>Dermatoscopia.....</b>	<b>21</b>
<b>3.3</b>	<b>Tratamento.....</b>	<b>22</b>
3.3.1	Corticoide intralesional.....	23
3.3.1.1	Triancinolona.....	24
3.3.1.2	Betametasona.....	24
3.3.1.3	Estudos clínicos.....	24
<b>4.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
<b>4.1</b>	<b>Objetivo geral.....</b>	<b>26</b>
<b>4.2</b>	<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>26</b>
<b>5.</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>27</b>
<b>5.1</b>	<b>Desenho do Estudo.....</b>	<b>27</b>
<b>5.2</b>	<b>Local do Estudo.....</b>	<b>27</b>
<b>5.3</b>	<b>Caracterização da Amostra.....</b>	<b>27</b>
5.3.1	Critérios de inclusão.....	27
5.3.2	Critérios de exclusão.....	27
5.3.3	População do Estudo.....	28
<b>5.4</b>	<b>Randomização.....</b>	<b>28</b>
<b>5.5</b>	<b>Descrição da intervenção.....</b>	<b>28</b>
<b>5.6</b>	<b>Avaliação dos Resultados.....</b>	<b>30</b>
5.6.1	Avaliação visual por comparação fotográfica.....	30
5.6.2	Avaliação dermatoscópica.....	33
5.6.3	Análise estatística.....	34
<b>5.7</b>	<b>Aspectos éticos da pesquisa.....</b>	<b>34</b>
<b>6.</b>	<b>RESULTADOS – ARTIGO CIENTÍFICO.....</b>	<b>35</b>
<b>7.</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>43</b>
	ANEXO A – Parecer do comitê de ética em pesquisa.....	46
	ANEXO B – submissão do artigo a periódico científico.....	47

APÊNDICE A - Avaliação visual por comparação fotográfica.....	48
APÊNDICE B - Avaliação dermatoscópica.....	49
APÊNDICE C – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	50



## 1 INTRODUÇÃO

O termo alopecia significa diminuição de pelos ou cabelos. Entre suas causas está a alopecia areata (AA), uma doença relativamente comum que acomete os folículos pilosos. Estima-se uma incidência acumulada ao longo da vida de 2% (STRAZZULLA *et al*, 2018). Tipicamente, se manifesta com o surgimento súbito de áreas de alopecia bem delimitadas, circulares, sem sinais inflamatórios, no couro cabeludo. Porém, pode acometer os pelos de qualquer região do corpo. Em formas mais graves, quando todos os pelos do couro cabeludo são acometidos, configura-se AA total. Raramente, todos os pelos do corpo são afetados, configurando a AA universal. Sua patogênese ainda não está totalmente esclarecida, mas fortes evidências nos fazem acreditar que é um distúrbio autoimune. Os linfócitos T são o principal mediador do processo inflamatório. Sabe-se também que fatores genéticos influenciam fortemente sua suscetibilidade e gravidade. O diagnóstico é clínico, podendo ser estabelecido após realização de tricoscopia (DARWIN *et al*, 2018).

Numerosas formas de tratamento para AA foram estudadas. Em sua apresentação mais típica, em placas e localizada, o uso de corticoide intralesional (CI) é a terapia de primeira linha (STRAZZULLA *et al*, 2018). Embora essa modalidade de tratamento seja usada há mais de 60 anos, poucos estudos foram publicados demonstrando a sua eficácia (HORDINSKY, 2014; KASSIM *et al*, 2014), quase todos utilizando triancinolona acetona (TA). Evidências mais recentes sugerem que a concentração de 2,5mg/ml é tão eficaz quanto de 5 ou 10mg/ml (CHU *et al*, 2015). Outros corticoides, como a betametasona, também podem ser utilizados para injeção intralesional. Sua utilização para AA foi descrita inicialmente em 1980 (LODOLO, 1980), mas apenas recentemente um estudo controlado randomizado foi publicado (USTUNER; BALEVI; ÖZDEMIR, 2017). Nesse estudo, diferentes concentrações de TA e betametasona foram utilizadas, sendo concluído que a melhor droga para uso seria o equivalente a 1,25mg/ml de betametasona dipropionato. Em alguns países, como o Brasil, a TA não é disponível comercialmente. Utiliza-se, então, seu derivado menos solúvel, triancinolona hexacetona ou betametasona (MELO *et al*, 2018). Este autor sugere que se utilize a betametasona na concentração equivalente de triancinolona a 2,5mg/ml, ou seja, betametasona a 0,375mg/ml.

Apesar de seguro, o uso intralesional de corticoides pode levar a alguns efeitos adversos, sendo mais frequente a presença de atrofia e telangectasias, que são dose dependentes. Não há outras evidências na literatura que indiquem a melhor concentração de betametasona para uso em AA, nem a sua eficácia, quando comparada a triancinolona.

## 2 JUSTIFICATIVA

O uso de CI deve ser realizado na menor concentração efetiva, a fim de minimizar a possibilidades de efeitos adversos. Diversos estudos evidenciam a eficácia e a segurança do uso da TA em concentrações entre 2,5 e 10mg/ml. A betametasona é um corticoide de baixo custo, que tem sido utilizado como alternativa ao uso da triancinolona (MELO *et al*, 2018; USTUNER; BALEVI; ÖZDEMIR, 2017), mas a literatura demonstrando a sua eficácia e segurança é escassa. Vale ressaltar que 4mg de triancinolona equivale a 0,6mg de betametasona (SCHADT; JACKSON, 2018). Em seu estudo, Ustuner, Balevi e Özdemir (2017) encontraram menor incidência de efeitos adversos com o uso de betametasona, mesmo utilizando concentração comparativamente maior ao que se preconiza para triancinolona (2,5mg/ml). Isso sugere que a betametasona pode ser um corticoide mais seguro para infiltração intralesional, podendo substituir a triancinolona como terapia de primeira escolha.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Alopecia areata

O termo alopecia, usado por médicos desde a época de Hipócrates, origina-se da palavra grega para raposa, “alopex”, e foi assim chamado devido à perda dos pelos vista na sarna da raposa. "Areata" é derivado da palavra latina, "área", que significa um espaço vazio (CALLANDER; YESUDIAN, 2018).

O termo alopecia areata foi usado pela primeira vez por Sauvages de Lacroix (1763), mas uma descrição mais detalhada da doença só foi realizada por Hebra e Kaposi (1867). É uma doença inflamatória relativamente comum que causa perda reversível dos cabelos. Evidências atuais sugerem se tratar de uma doença autoimune mediada por células T em pessoas predispostas (MESSENGER, 2017).

Estima-se uma incidência acumulada de 2% ao longo da vida e uma prevalência entre 0,1% e 0,2% (MIZOYEV *et al*, 2014; SAFAVI, 1992). Pode surgir em qualquer idade, mas o primeiro episódio aparece com maior frequência entre a segunda e quarta décadas de vida. Ambos os sexos são afetados com a mesma frequência (MESSENGER, 2017).

A forma mais comum de apresentação é a perda dos cabelos em áreas bem delimitadas do couro cabeludo ou da barba (Figura 1). A pele no local afetado é aparentemente normal. O início é tipicamente súbito. Em casos mais graves, pode haver progressão para perda de todos os pelos da cabeça (alopecia areata total) ou de todos os pelos do corpo (alopecia areata universal). Geralmente os pacientes são assintomáticos, embora possa ocorrer formigamento, prurido ou disestesias no local afetado. Variantes incluem a forma ofiásica, na qual os pelos da região occipital são afetados, e a forma difusa, na qual a perda ocorre em grande área do couro cabeludo, sem a formação de placas bem delimitadas (GILHAR *et al*; 2012; MESSEGER, 2017; STRAZZULLA *et al*, 2018).

É importante entender o ciclo normal de crescimento do cabelo e a imunobiologia do folículo piloso (FP) para apreciar as alterações que ocorrem na AA, sua apresentação clínica e diagnóstico. O FP muda de períodos de rápido crescimento, pigmentação e produção da haste (fase anágena) para uma curta fase de apoptose que leva à involução do órgão (catágena). Após a fase catágena, o folículo entra em um período de

quiescência (fase telógena), antes de retornar à fase anágena (Figura 2). Esse ciclo regenerativo é possível graças à abundância de células tronco presentes na área conhecida como bulge. Embora o ciclo seja dependente dessas células tronco, a produção da haste e pigmentação são realizados pela sua linhagem diferenciada de queratinócitos e melanócitos. Estes residem na matriz pilosa dos pelos anágenos, que é o alvo do processo inflamatório na AA (GILHAR; ETZIONI; PAUS, 2012).

O FP normalmente está em uma zona imunologicamente privilegiada que se caracteriza por baixa expressão do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) de classe I e apresentação suprimida de antígenos dependente de MHC de classe II (PAUS, 2005). Na AA, acredita-se que haja um colapso dessa área de proteção imunológica (PAUS; BERTOLINI, 2013).

Embora ainda não se tenha identificado um antígeno específico, há diversas evidências de processo autoimune contra o FP. Um infiltrado de células inflamatórias ao redor do folículo, poupando o compartimento das células tronco, é característico. Linfócitos T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> compõem a maior parte do infiltrado (STRAZZULLA *et al*, 2018).

Há uma alta correlação (10-42%) entre AA e história familiar. Uma recente metanálise evidenciou que o antígeno leucocitário humano-DR (HLA-DR), no cromossomo 6, parece ser o fator de risco mais importante. Esses genes são altamente ligados à regulação dos linfócitos T. O estudo também implica a proteína BCL2-like 11, que ajuda a regular o processo de autofagia. Genes que codificam ligantes do receptor D de células natural killer e efetores da via da JAK também influenciam a suscetibilidade a AA (BETZ *et al*, 2015; DARWIN *et al*, 2018).

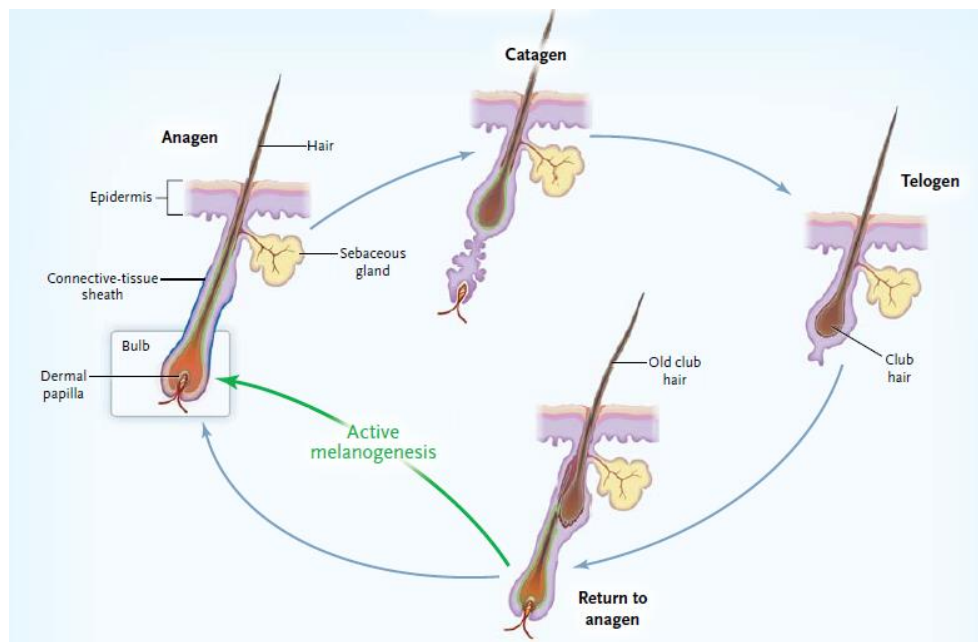
É provável que múltiplos fatores ambientais possam desencadear ou exacerbar a doença. O estresse é um fator comumente citado, mas estudos em humanos são inconclusivos. Outros fatores em potencial incluem infecções, vacinação, flutuação hormonal e dieta, embora o impacto destes seja desconhecido (DARWIN *et al*, 2018).

Figura 1 – placas de alopecia areata com áreas bem demarcadas.



Fonte: STRAZZULLA, 2018

Figura 2 – ciclo normal de crescimento do cabelo.



Fonte: GILHAR *et al*, 2012

### 3.2 Dermatoscopia

A dermatoscopia do couro cabeludo ou tricoscopia é um método não invasivo que permite a identificação de alterações não visíveis a olho nu. Para isso utiliza-se um

dermatoscópio, equipamento que permite a magnificação das estruturas da pele. A maioria dos dermatoscópios manuais permite aumento em até 10x, enquanto o dermatoscópios digitais permitem aumentos de 20x a 100x. Diversos estudos descrevem as alterações presentes na AA, sendo algumas indicativas de atividade da doença e/ou de resposta terapêutica (THAPPA *et al*, 2013; WASKIEL *et al*, 2018).

Os principais marcadores tricoscópicos da alopecia areata são pontos amarelos regularmente distribuídos, pontos em exclamação, pontos pretos, pelos fraturados, pelos retilíneos curtos e pelos em rabo de porco. Pontos amarelos são plugs hiperkeratósicos que preenchem o infundíbulo folicular. São mais frequentes na AA estável e de longa duração. Pontos pretos são resíduos de pelos pigmentados que foram destruídos ou quebrados ao nível no couro cabeludo. Pelos em exclamação são finos em sua base e tornam-se mais espessos na extremidade distal. Pelos fraturados, constrictão de Pohl Pinkus e pelos em cotovelo representam outras formas distintas de como o FP responde ao insulto inicial no bulbo, sendo todos representativos de atividade da doença. Pelos retilíneos curtos, pelos em rabo de porco e pelos terminais pigmentados são os melhores indicativos de repilação (RUDNICKA *et al*, 2012; WASKIEL *et al*, 2018).

### 3.3 Tratamento

A evolução da AA é imprevisível. Para alguns pacientes, uma conduta expectante pode ser adequada, sendo que pode haver remissão espontânea em 8% a 68% dos casos, dependendo da gravidade da doença. A extensão da perda capilar e a idade são os fatores mais importantes ao se determinar o manejo. O uso intralesional de corticoides, mais comumente TA, é considerado o tratamento de primeira linha para pessoas com doença limitada, com menos de 50% do couro cabeludo acometido. Também podem ser utilizados como terapia adjuvante em quadros mais extensos. Pacientes pediátricos podem preferir o uso de corticoide tópico ao injetável, embora os resultados possam ser inferiores ao CI. O minoxidil 5% também pode ser utilizado como adjuvante no tratamento com algum benefício (SHAPIRO, 2013; STRAZZULLA *et al*, 2018).

Para doença mais extensa, com mais de 50% do couro cabeludo acometido, outras opções devem ser aventadas. Corticoide oral demonstra significativo benefício na maioria das variantes clínicas de AA, entretanto o perfil de efeitos adversos impede seu uso a longo prazo e a incidência de recidiva é significativa. O metotrexato pode ser eficaz

para pacientes que não respondem a terapia padrão. Seu sucesso é relatado em população adulta e pediátrica. Outra opção para casos com acometimento extenso é a imunoterapia tópica com difenciprona, que causa sensibilização alérgica e, por mecanismo desconhecido, alteram o ambiente das células imunes ao redor do folículo. Novos tratamentos estão sendo estudados com inibidores da janus quinase (JAK), que tem se mostrado eficazes em apresentação oral e tópica (WANG; DAI; CHRISTIANO, 2018).

### *3.3.1 Corticoide intralesional*

Os corticoides são capazes de reduzir drasticamente a resposta inflamatória e suprimir a imunidade. O mecanismo exato é complexo e não totalmente compreendido. Entretanto, sabe-se que a diminuição e a inibição dos linfócitos e macrófagos periféricos têm participação no processo. Há também evidências substanciais de que os glicocorticóides induzem a síntese de uma proteína que inibe a fosfolipase A (devido à elevação esteróide-dependente da lipolicortina) e, portanto, diminui a liberação de ácido araquidônico dos fosfolipídios, o que diminui a formação de prostaglandinas, leucotrienos e compostos correlatos, que tem papel importante na quimiotaxia e na inflamação (SCHADT; JACKSON, 2018).

Na dermatologia, o uso intralesional de corticoides é uma prática que se tornou comum a partir da década de 1950. Cortisona e hidrocortisona foram os primeiros a serem utilizados e posteriormente surgiram preparações de baixa solubilidade, como prednisolona, triancinolona, betametasona e dexametasona. Baixa solubilidade propicia um tratamento de depósito, com lenta absorção no local injetado e sem levar a efeitos sistêmicos se usado nas dosagens terapêuticas (VERBOV, 1976). Seu uso é ideal para dermatoses que não respondem a corticoides tópicos, resolvendo o problema da penetração ao colocar a droga precisamente no local onde deve agir (LODOLO, 1980). Seu uso na AA foi descrito inicialmente em 1952 por DILLAHA e ROTHMAN, sendo a terapia padrão para a forma localizada até os dias atuais. TA tem sido o corticoide mais estudado e utilizado, por acreditar-se que tenha o menor potencial causar efeitos adversos, como atrofia. Entretanto, a betametasona também vem sendo utilizada com sucesso, apesar de serem escassos os estudos sobre seu uso na AA (MELO *et al*, 2018).

### 3.3.1.1 Triancinolona

É um corticoide sintético com marcada ação anti-inflamatória. Atualmente, é comercializada no Brasil sob a forma de triancinolona hexacetonida, com o nome comercial Triancil®, fabricado pelo laboratório Apsen (BULA TRIANCIL, APSEN FARMACÊUTICA S/A). Essa apresentação é menos solúvel e embora também seja utilizada para infiltração intralesional, supõe-se que apresenta maior risco de efeitos adversos locais, como atrofia, quando comparado a TA. No mercado americano, a última é encontrada sob o nome comercial de Kenalog®, fabricado pelo laboratório Bristol-Myers Squibb. Seu nome químico é 9-fluoro-11,16,17,21-tetrahidropi-pregna-1,4-diene-3,20dione cíclico 16,17-acetal com acetona (BULA KELANOG-10 INJECTION, BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY).

### 3.3.1.2 Betametasona

Para uso intralesional, a suspensão injetável é uma associação de ésteres de betametasona. A atividade terapêutica imediata é fornecida pelo éster solúvel, fosfato dissódico de betametasona, que é rapidamente absorvida. A atividade prolongada é promovida pelo dipropionato de betametasona, menos solúvel e de lenta absorção. Está disponível com o nome comercial Diprospan®, fabricado pelo laboratório Mantecorp Farmasa, que apresenta 5mg/ml de dipropionato de betametasona e 2mg/ml de fosfato dissódico de betametasona (BULA DIPROSPAN, MATECORP FARMASA).

### 3.3.1.3 Estudos clínicos

Uma revisão publicada por Hordinsky e Donati (2014) concluiu que a maioria dos estudos controlados randomizados sobre AA são apenas de moderada qualidade. O National Alopecia Areata Foundation (NAAF), grupo de defesa de direitos de pacientes, iniciou um plano para facilitar e conduzir pesquisas clínicas com segurança e eficácia. Entretanto, sua abordagem visa apenas o estudo de pacientes com mais de 25% do couro cabeludo acometido. Dessa forma, protocolos uniformes para pesquisa com AA foram desenvolvidos (SOLOMON, 2015). Com objetivo semelhante, Olsen



(2011) revisou a metodologia para conduzir ensaios clínicos padronizados. O desenho de estudo mais utilizado em estudos controlados é o de grupos paralelos, seguido pelo modelo cabeça-dividida. Chu e colaboradores (2015) conduziram um estudo piloto dividindo a placa de alopecia em diferentes partes, possibilitando o uso de mais de duas intervenções no mesmo paciente.

Embora poucos estudos controlados randomizados tenham sido publicados com uso de CI, seu benefício para AA foi demonstrado em diversos trabalhos, a partir da década de 70 (ABELLE E MUNRO, 1971; PORTER E BURTON, 1973). Por ser considerado uma droga segura para este fim, a TA se tornou a medicação de escolha até os dias atuais (STRAZULLA *et al*, 2018).

O primeiro relato do uso de betametasona intralesional para AA data de 1980 (LOLODO, 1980). Apesar de eficaz, seu uso não se popularizou e apenas recentemente um ensaio clínico comparou seu uso com TA (USTUNER; BALEVI; ÖZDEMIR, 2017), apresentando resultados que sugerem ser a betametasona o melhor corticoide para AA.

Enquanto o trabalho de Ustuner e colaboradores (2017) avaliou diferentes doses de triancinolona e betametasona em grupos paralelos, este trabalho realizou diferentes intervenções no mesmo grupo de paciente, utilizado um desenho de estudo semelhante ao de Chu e colaboradores (2015). Esse modelo aumenta a confiabilidade dos resultados ao minimizar variáveis interindividuais, uma vez que os participantes servem como seus próprios controles (PANDIS *et al*, 2017).

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Avaliar a eficácia de diferentes doses de betametasona intralesional, quando comparado a triancinolona, no tratamento da alopecia areata.

### **4.2 Objetivos específicos**

- Avaliar clinicamente a repilação durante o tratamento com betametasona intralesional diluída a 0,375mg/ml e a 1,75mg/ml, quando comparado a triancinolona intralesional a 2,5mg/ml.
- Avaliar os sinais dermatoscópicos de atividade de doença e de resposta terapêutica durante o tratamento com betametasona intralesional diluída a 0,375mg/ml e a 1,75mg/ml, quando comparado a triancinolona intralesional a 2,5mg/ml.
- Avaliar a incidência de efeitos adversos durante o tratamento com betametasona intralesional diluída a 0,375mg/ml e a 1,75mg/ml e de triancinolona intralesional a 2,5mg/ml.

## 5 METODOLOGIA

### 5.1 Desenho do Estudo

Foi realizado um ensaio clínico auto-controlado (intrasujeito), duplo-cego (paciente e avaliadores), randomizado. Cada paciente teve uma placa de alopecia, com maior diâmetro entre 2 e 5cm, dividida em quatro quadrantes. Cada quadrante recebeu injeção intralesional de um dos seguintes tratamentos: triancinolona acetonida 2,5mg/ml, betametasona 0,375mg/ml, betametasona 1,75mg/ml ou soro fisiológico 0,9% (placebo). A unidade de randomização foi o quadrante. Outras placas de alopecia, caso presentes, foram tratadas com triancinolona 2,5mg/ml. Ao final do período de avaliação, a área tratada com placebo recebeu tratamento com a droga/dose que obteve melhor resposta para o paciente, caso não tenha havido repilação satisfatória.

### 5.2 Local do estudo

A aplicação do tratamento e acompanhamento dos pacientes foi realizada na cidade de Sobral-CE.

### 5.3 Caracterização da amostra

#### 5.3.1 Critérios de inclusão

- Pacientes de ambos os gêneros, com idade entre 18 a 60 anos.
- Diagnóstico clínico de AA localizada ( $\leq 25\%$  de área de perda capilar).
- Presença de uma placa de alopecia com maior diâmetro entre 2 e 5 cm.

#### 5.3.2 Critérios de exclusão

- Qualquer modalidade de terapia para AA nos últimos 3 meses.

- Uso de corticoide sistêmico ou drogas imunossupressoras.
- Doença ou condição que cause imunossupressão.
- Doença rapidamente progressiva.
- Presença de outra causa de alopecia, que não areata.
- Presença de processo inflamatório na placa de alopecia.
- História de alergia a corticoides.
- Gravidez ou lactação.

### 5.3.3 População do Estudo

Foram recrutados pacientes atendidos pelos médicos dermatologistas participantes do estudo, que preencheram os critérios de inclusão, na cidade de Sobral-CE, entre os meses de junho a novembro de 2019. Baseando-se nos estudos prévios com alopecia areata, como Chu *et al* (2015) e Ustuner *et al* (2017), e no modelo do estudo, definimos uma amostra de 12 pacientes, que representam 48 unidades de avaliação.

### 5.4 Randomização

Cada paciente teve uma placa dividida em 4 quadrantes (Figura 2), sendo denominados quadrantes “a”, “b”, “c” e “d”. Todos os pacientes receberam as mesmas modalidades de tratamento e os quadrantes foram a unidade de randomização. Por meio de sorteio, cada quadrante recebeu uma modalidade diferente de tratamento, que permaneceu a mesma até o final do estudo.

### 5.5 Descrição da intervenção

Os quadrantes foram delimitados com caneta de marcação cirúrgica, não tóxica, azul. Com o paciente sentado e cabeça em posição anatômica, uma linha foi

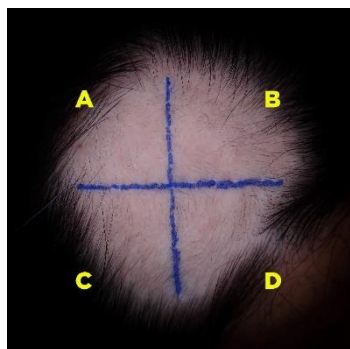
traçada no sentido vertical e outra linha traçada no sentido horizontal (Figura 2). A marcação foi fotografada e uma folha transparente colocada sobre a área. As linhas demarcadas e margens da lesão foram gravadas na folha com caneta de tinta permanente. Esta foi utilizada como garantia de que nas sessões posteriores, a marcação tenha sido tomada no mesmo lugar. Cada quadrante recebeu várias injeções a nível de derme profunda, distando 0,75 cm entre elas e distando 0,5cm da linha de marcação do quadrante. Infundimos 0,1ml em cada ponto, a um ângulo de 90 graus com a pele, utilizando agulha medindo 8 mm x 0,3 mm (30 G) acoplada a seringa de 1ml (BD Ultra-Fine®). De acordo com a randomização, cada quadrante recebeu uma das seguintes intervenções:

- Triancinolona acetona (Kenalog® 10mg/ml, importada pela empresa Primedicin Acessoria e Serviços LTDA, conforme a legislação vigente), diluído com soro fisiológico 0,9% a 2,5mg/ml.
- Dipropionato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona (Diprospan® 7mg/ml), diluído com soro fisiológico 0,9% a 0,375mg/ml.
- Dipropionato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona (Diprospan® 7mg/ml), diluído com soro fisiológico 0,9% a 1,75mg/ml.
- Soro fisiológico 0,9%.

A intervenção foi repetida a cada 4 semanas, sempre no mesmo quadrante, totalizando 3 aplicações e houve seguimento durante 12 semanas.

Foram realizadas fotografias da lesão e da dermatoscopia, sem identificar o paciente, após a marcação e antes de cada intervenção.

Figura 2 – marcação dos quadrantes de intervenção.



Fonte: o autor.

## 5.6 Avaliação dos Resultados

Os pacientes foram avaliados a cada 4 semanas, através de registro fotográfico realizadas antes da intervenção, por 5 médicos dermatologistas de forma independente. Usamos a comparação entre os quadrantes de cada paciente, individualmente, de modo a determinar a intervenção com melhor resposta terapêutica para cada participante, nas semanas 4, 8 e 12. Esse método elimina variáveis interpessoais que existem quando se compara grupos paralelos. Estudos com desenho semelhante, como “split-mouth” por exemplo, tem poder estatístico mais forte, permitindo o uso de amostras menores (PANDIS *et al*, 2017). Os avaliadores receberam arquivo digital com as imagens do paciente a ser avaliado, apenas com a identificação dos quadrantes (a, b, c e d), e sem a identificação do paciente e do tratamento realizado em cada quadrante. Para avaliação, foram utilizados:

- Avaliação visual por comparação fotográfica (APÊNDICE A).
- Avaliação dermatoscópica (APÊNDICE B).

### 5.6.1 Avaliação visual por comparação fotográfica

Os pacientes foram avaliados por 3 médicos dermatologistas, com título da Sociedade Brasileira de Dermatologia e experiência no tratamento da AA. Os mesmos não tiveram conhecimento sobre qual tratamento foi realizado em cada quadrante.

Fotografamos a área da placa antes de cada intervenção, com marcação dos quadrantes, utilizando o equipamento Powershot G9 X Mark II® (Canon, Japão., Inc.). Para padronizar a iluminação, as fotografias foram registradas sob a incidência de luz polarizada de uma lupa Dermlite Lumio® (3Gen, U.S.A., Inc).

Essa avaliação objetivou determinar diferentes respostas ao tratamento, quando comparados os quadrantes da lesão do mesmo paciente, perceptível macroscopicamente pelo pesquisador, quanto ao processo de repilação. A cada 4 semanas, cada quadrante foi comparado com os demais. Além disso, cada quadrante foi comparado à sua resposta do mês anterior a cada 4 semanas. Para o registro, será utilizada a pontuação da tabela 1.

Tabela 1: formas de resposta ao tratamento.

Número	Interpretação
0	Ausência de repilação
1	Presença de repilação
2	Presença de repilação com resposta superior, se comparado a 1
3	Presença de repilação com resposta superior, se comparado a 2
4	Presença de repilação com resposta superior, se comparado a 3

Fonte: o autor.

Para comparação dos quadrantes aos demais, o registro será feito em formulário específico (APÊNDICE A), de acordo com a tabela 2.

Tabela 2: orientações aos avaliadores para registro da resposta terapêutica.

Situação	Marcação
Ausência de repilação em todos os quadrantes	Assinalar 0 em todos os quadrantes
Presença de repilação semelhante em todos os quadrantes	Assinalar 1 em todos os quadrantes
1 quadrante com ausência de repilação e os demais com repilação semelhante.  Ou  2 quadrantes sem repilação e os demais com resposta semelhante.  Ou  Somente um quadrante com repilação.	Assinalar os quadrantes com resposta 0 e 1
1 quadrante com ausência de repilação, 2 com resposta semelhante e divergente do quarto.  Ou  2 quadrantes com ausência de repilação e 2 com respostas divergentes.	Assinalar os quadrantes com resposta 0, 1 e 2
1 quadrante com ausência de repilação e os demais com repostas divergentes.	Assinalar os quadrantes com resposta 0, 1, 2 e 3
Todos os quadrantes com repilação e respostas divergentes.	Assinalar os quadrantes com resposta 1, 2, 3 e 4

Fonte: o autor.



### 5.6.2 Avaliação dermatoscópica

Foi realizado dermatoscopia com dermatoscópio manual dermlite DL3® (3Gen, U.S.A., Inc), antes de cada intervenção, a cada 4 semanas, e fotografamos cada quadrante, com câmera digital Powershot G9 X Mark II® (Canon, Japão., Inc.), abrangendo toda a área de lesão. As imagens foram analisadas de forma independente por 2 médicos dermatologistas com experiência em AA e dermatoscopia, membros da Sociedade Brasileira de Dermatologia, diferentes daqueles que fizeram a avaliação clínica. Os mesmos não tiveram conhecimento sobre qual tratamento recebeu cada área da lesão.

A avaliação teve como objetivos:

- Quantificar os pelos distróficos, marcadores de atividade da doença, em cada quadrante.
- Avaliar a presença de efeitos adversos em cada quadrante.

Foram considerados marcadores de pelos distróficos:

- Pontos amarelos
- Pontos pretos
- Pelos em exclamação
- Pelos fraturados
- Pelos em cotovelo
- Constricção de Pohl Pinkus

Os avaliadores utilizaram o software ImageJ ® 1.52 (National Institutes of Health, EUA) para realizar a contagem dos pelos distróficos. Registramos a quantidade total de pelos distróficos, antes do tratamento e a cada 4 semanas, utilizando o instrumento do APÊNDICE B.

A dermatoscopia também constitui o método mais sensível para identificar a presença de efeitos adversos do uso de CI. Foram avaliados quanto à presença de:

- Atrofia
- Telangectasias

A presença ou ausência de cada alteração, para cada quadrante, foi anotada

utilizando o instrumento do APÊNDICE B.

### *5.6.3 Análise estatística*

Os dados foram tabulados e analisados nos softwares Excel 2010 e SPSS versão 23.0 para Windows (SPSS Inc.; Chicago, IL, EUA). As frequências absolutas e relativas foram calculadas. Para a comparação dos dados entre os grupos, foi utilizado o teste do qui-quadrado. O nível de significância foi ajustado para 5% ( $p < 0,05$ ).

## **5.7 Aspectos Éticos da Pesquisa**

Para atender aos aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos, este trabalho foi realizado de acordo com a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que estabelece as normas e diretrizes de pesquisa em seres humanos. Foram obedecidos os princípios éticos da autonomia, beneficência, não maleficência, justiça e equidade. Somente participaram do estudo os pacientes que tiveram compreensão e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE C). Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Sobral com o parecer de número 3.375.658 (ANEXO A). Os dados obtidos foram utilizados exclusivamente para os fins da pesquisa e a identidade dos pacientes mantida em total sigilo.

## 6 RESULTADOS – ARTIGO CIENTÍFICO

Artigo submetido ao periódico *The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, ISSN 0926-9959, (ANEXO B). Este artigo seguiu as normas de publicação do periódico.

### Short report

#### **Intralesional betamethasone *versus* triamcinolone acetonide in the treatment of localized alopecia areata: a within-patient randomized controlled trial.**

F.P.N. Arcanjo,<sup>1</sup> V.B. Sousa<sup>1</sup>, F.L. Aguiar,<sup>2</sup> J.B. Vasconcelos,<sup>3</sup> A.F.Q. Oliveira,<sup>1</sup> A.V.M. Honório,<sup>4</sup> J.A. Pontes<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Ceará, Sobral, Ceará, Brasil

<sup>2</sup> Universidade Federal do Piauí, Parnaíba, Piauí, Brasil

<sup>3</sup> Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

<sup>4</sup> Centro Universitário INTA, Sobral, Ceará, Brasil

### Abstract

**Background:** Intralesional triamcinolone acetonide is the treatment of choice for localized alopecia areata. Betamethasone is a corticosteroid that can be used for intralesional infiltration, but there is little evidence in the literature to indicate its effectiveness in this condition.

**Objective:** To assess the safety and effectiveness of the use of different doses of intralesional betamethasone, triamcinolone acetonide for the treatment of localized alopecia areata.

**Methods:** A within-patient double blind (patient and examiner) randomized controlled trial was performed. We recruited 12 patients with alopecia plaque divided into four quadrants. Each quadrant, after randomization, received an intralesional injection with one of the following treatments: triamcinolone acetonide 2.5 mg/ml, betamethasone 0.375mg/ml, betamethasone 1.75mg/ml, or 0.9% saline (placebo). The intervention was repeated in the same quadrant every 4 weeks, totaling 3 sessions. Visual and dermoscopic

evaluation of the results were performed.

**Results:** At 4 and 8 weeks of intervention, triamcinolone acetonide 2.5 mg/ml provided the best visual results. Nevertheless, at the end of the study, the best visual results were seen with both triamcinolone acetonide and betamethasone 1.75mg/ml, with significant difference when compared to betamethasone 0.375mg/ml and placebo ( $p=.0489$  and  $<.0001$ , respectively). There was a progressive reduction in the number of dystrophic hairs in all intervention quadrants and placebo; however, most patients achieved a significant reduction (75%) more rapidly in the triamcinolone-treated quadrant.

**Conclusion:** Triamcinolone acetonide shows earlier results in repilation, but at 8 and 12 weeks betamethasone at a concentration of 1.75mg/ml had similar results to triamcinolone acetonide.

**Keywords:** Alopecia Areata; Betamethasone; Triamcinolone Acetonide;

### **Conflicts of Interest**

None of the authors have any conflicts of interest.

### **Source of Funding**

None.

### **Introduction**

Alopecia areata (AA) is a relatively common disease that affects hair follicles, with a cumulative lifetime incidence of around 2%. Typically, it is manifested with the sudden appearance of well-defined, circular areas of alopecia, without inflammatory signs on the scalp.<sup>1</sup> Its pathogenesis is not yet fully understood, but strong evidence makes us believe it is an autoimmune disorder.<sup>2</sup> Numerous forms of treatment have been studied. In its most typical, plaque and localized presentation, the use of intralesional corticosteroids is the first-line of therapy. The literature is unanimous in indicating intralesional triamcinolone acetonide (ITA) as the therapy of choice.<sup>2</sup> Although this treatment modality has been used for over 60 years, the use of other corticosteroids such as betamethasone is poorly studied. In some countries, such as Brazil, triamcinolone acetonide is not commercially available, its less soluble derivative triamcinolone hexacetonide or betamethasone is then used.<sup>3</sup> For having an excessively long half-life,

triamcinolone hexacetonide is less suitable for intralesional use.<sup>4</sup> Although intralesional betamethasone (IB) is often used in cases due to unavailability of ITA, to date, there is insufficient evidence in the literature to indicate the best concentration for use in AA, nor its efficacy. This study aims to evaluate the effectiveness and safety of using IB when compared to ITA.

## Methods

### Study design, patients and intervention

A within-patient double blind (patient and examiner) randomized controlled trial was performed. Twelve patients with clinical diagnosis of localized AA, with plaque measuring 2 to 5 cm were recruited, which was subsequently divided into 4 quadrants, marked with a blue, non-toxic, surgical pen. Triamcinolone acetonide 10mg/ml (Kenalog® 10), betamethasone dipropionate 5mg/ml + betamethasone disodium phosphate 2mg/ml (Diprospan®) or placebo were used in the intervention.

Each quadrant was treated, after randomization, with an intralesional injection of one of the following: diluted triamcinolone acetonide 2.5mg/ml, diluted betamethasone 1.75mg/ml, diluted betamethasone 0.375mg/ml, or saline 0.9% (placebo). The application was performed at the deep dermis level, with points 0.75 cm apart and 0.5 cm from the quadrant marking line. 0.1 ml of treatment was infused at each point at a 90 degree angle to the skin, using 8 mm x 0.3 mm needle (30G) coupled to a 1 ml syringe.

The intervention was repeated in the same quadrant 3 times, every 4 weeks. Photographs of the results and dermoscopy were performed before each intervention and at weeks 4, 8 and 12.

This study was approved by the Ethics Committee of the *Santa Casa de Misericórdia de Sobral*, Brazil (protocol number 3.375.658).

### Outcome assessment

Three independent examiners performed photographic analysis of each patient at 4, 8 and 12 weeks, selecting the quadrant with greater repilation in relation to the others. Two other examiners analyzed the dermoscopy image of each quadrant at 4, 8 and 12 weeks, and quantified the number of dystrophic hairs. For this registration, the imaging software ImageJ® was used. The following were considered dystrophic: yellow dots,

black dots, fractured hair, exclamation mark hair, elbow hair and Pohl-Pinkus constrictions.

### **Statistical analysis**

Data were tabulated and analyzed using Excel 2010 software and SPSS version 23.0 software for Windows (SPSS Inc .; Chicago, IL, USA). Absolute and relative frequencies were calculated, for the comparison of data between groups, the chi-square test was used. The significance level was adjusted to 5% ( $p < 0.05$ ).

### **Results**

At 4 weeks of intervention, triamcinolone acetonide 2.5 mg/ml provided the best visual results in 41.18% of assessments; nevertheless, all 3 interventions showed statistically significant results when compared to placebo ( $p < .0001$ ,  $< .0001$  and  $.0018$ ). There was no significant difference between the different interventions.

Again at 8 weeks, triamcinolone acetonide provided the best visual results (37.50%), closely followed by betamethasone 1.75mg/ml (35.94%). All interventions were significantly effective when compared to placebo, with no significant difference between them.

At the end of the study, at 12 weeks, the best visual results were seen in the triamcinolone acetonide and betamethasone 1.75mg/ml interventions (38.71%), with significant difference when compared to betamethasone 0.375mg/ml and placebo,  $p = .0489$  and  $< .0001$ , respectively (Table 1).

Concerning the number of dystrophic hairs, all interventions and placebo showed a progressive reduction at 4 and 8 weeks; however, most patients achieved a significant reduction (75%) more rapidly in the triamcinolone-treated quadrant (Data not shown).

**Table1.** Comparative analysis of intralesional triamcinolone acetonide 2.5 mg/ml, betamethasone 1.75 mg/ml, betamethasone 0.375 mg/ml and placebo for the treatment of localized alopecia areata at 4, 8 and 12 weeks.

Variables	Provided best visual results %	p-value <sup>a</sup>		
		Betamethasone 1.75 mg/ml	Betamethasone 0.375 mg/ml	Placebo
<b>Week 4</b>				
Triamcinolone acetonide 2.5 mg/ml	41.18	.54	.09	<.0001
Betamethasone 1.75 mg/ml	33.33		.38	<.0001
Betamethasone 0.375 mg/ml	23.53			.0018
Placebo	1.96			
<b>Week 8</b>				
Triamcinolone acetonide 2.5 mg/ml	37.50	>.99	.18	<.0001
Betamethasone 1.75 mg/ml	35.94		.25	<.0001
Betamethasone 0.375 mg/ml	25.00			<.0001
Placebo	1.56			
<b>Week 12</b>				
Triamcinolone acetonide 2.5 mg/ml	38.71	>.99	.0489	<.0001
Betamethasone 1.75 mg/ml	38.71		.0489	<.0001
Betamethasone 0.375 mg/ml	20.97			.0010
Placebo	1.61			

<sup>a</sup> Calculated using the chi-square test.

## Discussion

Several studies have shown the efficacy and safety of the use of ITA in AA at concentrations between 2.5 and 10 mg/ml, the lowest dose being the safest and equally effective.<sup>5</sup> In our study we used a 2.5 mg dose of ITA which is equivalent to the 0.375 mg betamethasone dose.<sup>3</sup> We also used a 1.75 mg betamethasone dose due to efficacy shown in a recent study.<sup>6</sup>

Our study suggests that ITA, at the studied concentration, is able to promote faster repilation, with superior results after 4, 8 and 12 weeks of treatment compared to IB at equivalent doses. When used at a concentration of 1.75 mg/ml, betamethasone showed similar results to ITA at 8 and 12 weeks. However, the effects of ITA on repilation are noticeable more quickly, with superior results at week 4 (Figure 1). Although we found no statistical difference in the reduction of dystrophic hairs between the quadrants, most patients achieved a significant reduction (75%) more rapidly in the triamcinolone-treated quadrant (data not shown). Thus, there seems to be a different profile of sensitivity to the use of both drugs. When betamethasone is used, an equivalent 4.6 times higher dose of corticosteroid is required to achieve the same therapeutic response. No local adverse effects were observed in any of the patients.

As far as our review is concerned, only one study compared the effectiveness of betamethasone and ITA. Ustuner *et al* (2017)<sup>6</sup> conducted a parallel group study comparing different doses of ITA and IB, finding similar response using betamethasone dipropionate 1.25 mg/ml (equivalent to 1.75 mg/ml total betamethasone) when compared to ITA 10 mg/ml, with a lower incidence of adverse effects with betamethasone. In our study, we did not randomize the participants, but rather the quadrants of alopecia of the same patient. In this manner, the participants were their own control for the intervention, leading to a greater reliability of results, confirming the effectiveness of IB at a concentration of 1.75 mg/ml.

The possibility of a mild systemic effect of the drug should not be disregarded even with small doses of intralesional corticosteroids.<sup>7,8</sup> This effect may be desirable in case of extensive or multifocal alopecia, but should generally be avoided in cases of localized disease, sparing the patient from possible adverse reactions.<sup>9</sup> ITA has been considered the corticosteroid of choice for intralesional infiltration due to its low solubility, which minimizes the possibility of systemic effects.<sup>4,10,11</sup> In AA, the maximum suggested total dose per session is 20 mg of ITA, which is equivalent to 3 mg of IB.<sup>9</sup> The maximum dose of IB is not established in the literature, but it seems unlikely that values up to 3 mg cause systemic effects.

This study suggests that the use of IB for AA is safe and has similar effectiveness to ITA, after 12 weeks of treatment, when at the concentration of 1.75 mg/ml. It would be prudent to use a maximum of 1.7 ml of the solution (3 mg of IB) to avoid systemic adverse effects of corticosteroid use. This smaller volume limits treatment to smaller areas. Usually 0.1 ml is applied for each cm<sup>2</sup>. We will then have a treated area



of up to 17 cm<sup>2</sup> when employing IB. When using ITA, it is possible to use up to a maximum volume of 8 ml (20mg), which allows the treatment of areas up to 80 cm<sup>2</sup>.

Thus, IB seems to be a safe and effective therapeutic option in AA. However, its use should be limited to a smaller total area unless a systemic effect of the medication is desired.



**Figure 1** Hair growth observed in a patient over the course of treatment. The effects of ITA on repilation are noticeable more quickly, with superior results at weeks 4 and 8 (A and B). When used at a concentration of 1.75 mg/ml, betamethasone showed similar results to ITA at 12 weeks (C).

## References

1. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, et al. Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. **J Am Acad Dermatol.** 2018;78(1):1-12. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.1141
2. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, et al. Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. **J Am Acad Dermatol.** 2018;78(1):15-24. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.1142
3. Melo DF, Dutra TBS, Baggieri VMAC, Tortelly VD. Intralesional betamethasone as a therapeutic option for alopecia areata. **An Bras Dermatol.** 2018;93(2):311-312. doi: 10.1590/abd1806-4841.20187423
4. Firooz A, Tehranchi-Nia Z, Ahmed AR. Benefits and risks of intralesional

- corticosteroid injection in the treatment of dermatological diseases. **Clin Exp Dermatol.** 1995;20(5):363-70. doi: 10.1111/j.1365-2230.1995.tb01351.x
5. Chu TW, AlJasser M, Alharbi A, Abahussein O, McElwee K, Shapiro J. Benefit of different concentrations of intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata: An intrasubject pilot study. **J Am Acad Dermatol.** 2015;73(2):338-40. doi: 10.1016/j.jaad.2015.04.049
  6. Ustuner P, Balevi A, Özdemir M. Best dilution of the best corticosteroid for intralesional injection in the treatment of localized alopecia areata in adults. **J Dermatolog Treat.** 2017;28(8):753-761. doi: 10.1080/09546634.2017.1329497
  7. Woliansky J, Phyland D, Paddle P. Systemic safety of serial intralesional steroid injection for subglottic stenosis. **Laryngoscope.** 2019;129(7):1634-1639. doi: 10.1002/lary.27673
  8. Potter RA. Intralesional triamcinolone and adrenal suppression in acne vulgaris. **J Invest Dermatol.** 1971;57(6):364-70.
  9. Shapiro J. Current treatment of alopecia areata. **J Invest Dermatol Symp Proc.** 2013;16(1):S42-4. doi: 10.1038/jidsymp.2013.14
  10. Kumaresan M. Intralesional steroids for alopecia areata. **Int J Trichology.** 2010;2(1):63-5. doi: 10.4103/0974-7753.66920
  11. Kassim JM, Shipman AR, Szczecinska W, Siah TW, Lam M, Chalmers J, et al. How effective is intralesional injection of triamcinolone acetonide compared with topical treatments in inducing and maintaining hair growth in patients with alopecia areata? A Critically Appraised Topic. **Br J Dermatol.** 2014;170(4):766-71. doi: 10.1111/bjd.12863

## 7 REFERÊNCIAS

ABELL, E; MUNRO, D.D. Intralesional treatment of alopecia areata with triamcinolone acetonide by jet injector. **British Journal of Dermatology**, London, v.88, p. 55-59, jan. 1973

BETZ, Regina C. et al. Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci. **Nature Communications**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.59-66, 22 jan. 2015.

CHU, Thomas Waitao et al. Benefit of different concentrations of intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata: An intrasubject pilot study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s.l.], v. 73, n. 2, p.338-340, ago. 2015.

AUCELIO, R. Q.; COELHO, A. L. Procedimento de derivação fotoquímica do acetoneo de triancinolona visando a análise aspectrofluorimétrica de formulações farmacêuticas. In: **28ª Reunião Anual da SBQ**, 2005, Poços de Caldas. Livro de resumos da 28ª SBQ, 2005., 2005. v. único. p. QA191

CALLANDER, J; YESUDIAN, P. D. Nosological nightmare and etiological enigma: A history of alopecia areata. **International Journal of Trichology**, [s.l.], v. 10, n. 3, p.140-141, 2018.

DARWIN, Evan et al. Alopecia areata: Review of epidemiology, clinical features, pathogenesis, and new treatment options. **International Journal of Trichology**, [s.l.], v. 10, n. 2, p.51-60, 2018.

DE LACROIX, F.B. **Nosologia Methodica**. Amsterdam: Fratr de Tournes, 1763.

DILLAHA, C.J.; ROTHMAN, S. Therapeutic Experiments in Alopecia Areata with Orally Administered Cortisone. **Journal of the American Medical Association**, [s. L.], v.150, n. 6, p.546-550, out. 1952.

DIPROSPAN. Responsável técnico Luciana Lopes da Costa. Barueri: Mantecorp Farmasa, 2017.

GILHAR, Amos; ETZIONI, Amos; PAUS, Ralf. Alopecia Areata. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 366, n. 16, p.1515-1525, 19 abr. 2012.

HEBRA, F; KAPOSÍ, M. **Disease of the Skin Including the Exanthemata**. London: New Sydenham Society, p.206–218, 1867

HORDINSKY, Maria; DONATI, Aline. Alopecia Areata: An Evidence-Based Treatment Update. **American Journal of Clinical Dermatology**, [s.l.], v. 15, n. 3, p.231-246, jul. 2014.

KASSIM, J.M. et al. How effective is intralesional injection of triamcinolone acetonide compared with topical treatments in inducing and maintaining hair growth in patients with alopecia areata? A Critically Appraised Topic. **British Journal of Dermatology**,

[s.l.], v. 170, n. 4, p.766-771, abr. 2014.

KENALOG-10 INJECTION. Princeton: Bristol-Myers Squibb, 2011. Bula de remédio.

LODOLO, Juan C. Treatment of Localized Dermatoses with Intralesional Betamethasone Dipropionate. **Journal of International Medical Research**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.70-76, jan. 1980.

MELO, Daniel Fernandes et al. Intralesional betamethasone as a therapeutic option for alopecia areata. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [s.l.], v. 93, n. 2, p.311-312, mar. 2018.

MESSENGER, A.G. Alopecia areata. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T et al., eds. **Rooks' Textbook of Dermatology**, 9th edn. Oxford: Wiley-Blackwell, 2016: 89.28–89.34.

MIRZOYEV, Sultan A. et al. Lifetime Incidence Risk of Alopecia Areata Estimated at 2.1% by Rochester Epidemiology Project, 1990–2009. **Journal of Investigative Dermatology**, [s.l.], v. 134, n. 4, p.1141-1142, abr. 2014.

OLSEN, Elise A.. Investigative guidelines for alopecia areata. **Dermatologic Therapy**, [s.l.], v. 24, n. 3, p.311-319, maio 2011.

PANDIS, Nikolaos et al. CONSORT 2010 statement: extension checklist for reporting within person randomised trials. **Bmj**, [s.l.], p.2835-2857, 30 jun. 2017.

PAUS, R; NICKOLOFF, B; ITO, T. A 'hairy' privilege. **Trends In Immunology**, [s.l.], v. 26, n. 1, p.32-40, jan. 2005.

PAUS, Ralf; BERTOLINI, Marta. The Role of Hair Follicle Immune Privilege Collapse in Alopecia Areata: Status and Perspectives. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.S25-S27, dez. 2013.

PORTER, D.; BURTON, J.L. A comparison of intra-lesional triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in Alopecia Areata. **The British Journal of Dermatology**, [s.l.], v. 85, n.3, p. 272–273, set. 1971.

RUDNICKA, L. et al. Alopecia Areata. In: RUDNICKA, L.; OLSZEWSKA, M.; RAKOWSKA, A. (ed.). **Atlas of Trichoscopy**. London: Springer, 2012. p. 205-220.

SAFAVI, K. Prevalence of alopecia areata in the first National Health and Nutrition Examination Survey. **Archives of dermatology**, [s.l.], v.128, n. 5, p. 702, mai. 1992.

SCHADT, C.R.; JACKSON, S.M. Glucocorticoids. In: BOLOGNIA, J.L.; SCHAFFER, J.V.; CERRONI, L. **Dermatology**. 4. ed. China: Elsevier, 2018. Cap. 125.

SHAPIRO, Jerry. Current Treatment of Alopecia Areata. **Journal Of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.42-44, dez. 2013.

SOLOMON, James A. Development of Uniform Protocol for Alopecia Areata Clinical

Trials. **Journal Of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, [s.l.], v. 17, n. 2, p.63-66, nov. 2015.

STRAZZULLA, Lauren C. et al. Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s.l.], v. 78, n. 1, p.01-12, jan. 2018.

STRAZZULLA, Lauren C. et al. Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s.l.], v. 78, n. 1, p.15-24, jan. 2018.

THAPPA, Devindermohan; GANJOO, Shikhar. Dermoscopic evaluation of therapeutic response to an intralesional corticosteroid in the treatment of alopecia areata. **Indian Journal Of Dermatology, Venereology, And Leprology**, [s.l.], v. 79, n. 3, p.408-417, 2013.

TRIANCIL. Responsável técnico Rodrigo de Moraes Vaz. Santo Amaro: Apsen, 2019. 1 bula de remédio.

USTUNER, Pelin; BALEVI, Ali; ÖZDEMİR, Mustafa. Best dilution of the best corticosteroid for intralesional injection in the treatment of localized alopecia areata in adults. **Journal of Dermatological Treatment**, [s.l.], v. 28, n. 8, p.753-761, 30 maio 2017.

VERBOV, Julian. The place of intralesional steroid therapy in dermatology. **British Journal of Dermatology**, [s.l.], v. 94, n. 12, p.51-57, mar. 1976.

WANG, Etienne C.E.; DAI, Zhenpeng; CHRISTIANO, Angela M. Novel therapies for alopecia areata: The era of rational drug development. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, [s.l.], v. 141, n. 2, p.499-504, fev. 2018.

WASKIEL, Anna et al. Trichoscopy of alopecia areata: An update. **The Journal of Dermatology**, [s.l.], v. 45, n. 6, p.692-700, 22 mar. 2018.

**ANEXO A: parecer do CEP**

SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DE SOBRAL

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** EFICÁCIA DA BETAMETASONA INTRALESIONAL VERSUS TRIANCINOLONA ACETONIDA NO TRATAMENTO DA ALOPECIA AREATA.

**Pesquisador:** VANDO BARBOSA DE SOUSA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 12725119.6.0000.8109

**Instituição Proponente:** Santa Casa de Misericórdia de Sobral

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.372.658

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SOBRAL, 05 de Junho de 2019

---

**Assinado por:**  
**DENISE LIMA NOGUEIRA**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Rua Antônio Crisóstomo de Melo, 919

**Bairro:** Centro

**CEP:** 62.010-550

**UF:** CE

**Município:** SOBRAL

**Telefone:** (88)3112-0464

**E-mail:** cep@stacasa.com.br

## ANEXO B: submissão do artigo a periódico científico



Journal of the European Academy of Dermatology and  
Venereology

[Home](#)

[Author](#)

[Review](#)

# Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

**Submitted to**

Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology

**Manuscript ID**

JEADV-2020-0067

**Title**

Intralesional betamethasone versus triamcinolone acetone in the treatment of localized alopecia areata: a within-patient randomized controlled trial.

**Authors**

Arcanjo, Francisco Plácido

Barbosa de Sousa, Vando

Aguar Luz, Fernando

Barbeito de Vasconcelos, Jaqueline

Queiroz de Oliveira, Antonio Flávio

Valeriano Moura Honório, Aline

de Almeida Pontes, Juliana

**Date Submitted**

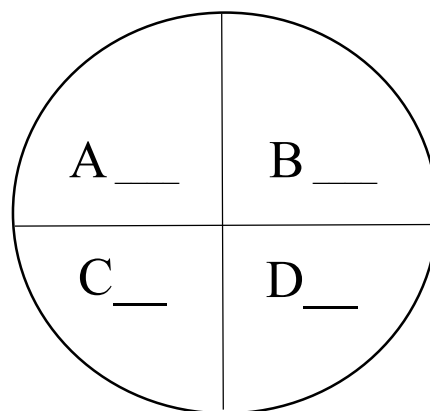
08-Jan-2020

[Author Dashboard](#)

## APÊNDICE A: avaliação visual por comparação fotográfica

Paciente número: \_\_\_\_\_ Avaliador: \_\_\_\_\_  
 Semana \_\_\_\_\_

- O avaliador deverá assinalar, em cada quadrante e de acordo com a sua opinião, a numeração correspondente ao grau de repilação, seguindo as orientações da tabela de referência.
- 0: ausência de repilação  
 1: presença de repilação  
 2: presença de repilação com resposta superior, se comparado a 1  
 3: presença de repilação com resposta superior, se comparado a 2  
 4: presença de repilação com resposta superior, se comparado a 3



Situação	Marcação
Ausência de repilação em todos os quadrantes	Assinalar 0 em todos os quadrantes
Presença de repilação semelhante em todos os quadrantes	Assinalar 1 em todos os quadrantes
1 quadrante com ausência de repilação e os demais com repilação semelhante.  Ou  2 quadrantes sem repilação e os demais com resposta semelhante.  Ou  3 somente um quadrante com repilação.	Assinalar os quadrantes com resposta 0 e 1
1 quadrante com ausência de repilação, 2 com resposta semelhante e divergente do quarto.  Ou  2 quadrantes com ausência de repilação e 2 com respostas divergentes.	Assinalar os quadrantes com resposta 0, 1 e 2
1 quadrante com ausência de repilação e os demais com repostas divergentes.	Assinalar os quadrantes com resposta 0, 1, 2 e 3
Todos os quadrantes com repilação e respostas divergentes.	Assinalar os quadrantes com resposta 1, 2, 3 e 4

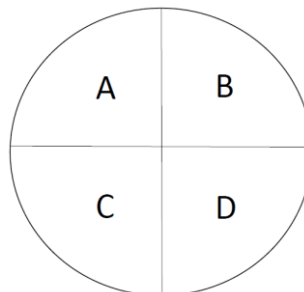


## APÊNDICE B: Ficha de avaliação dermatoscópica

Paciente número: \_\_\_\_\_ Avaliador: \_\_\_\_\_

Semana \_\_\_\_\_

- Em cada quadrante, o avaliador deverá assinalar quais alterações estão presentes e a quantidade total de pelos distróficos visíveis na imagem da dermatoscopia.
- Serão considerados marcadores de pelos distróficos: pontos amarelos, pontos pretos, pelos fraturados, pelos em exclamação, pelos em cotovelo, constrictão de Pohl Pinkus.
- Em cada quadrante, o avaliador deverá anotar a presença ou ausência telangectasias e de atrofia.



### QUADRANTE A

ALTERAÇÃO	Ausente	Presente
Pontos amarelos		
Pontos pretos		
Pelos fraturados		
Pelos em exclamação		
Pelos em cotovelo		
Constrictão de Pohl Pinkus		
Número total de pelos distróficos		

ALTERAÇÃO	Ausente	Presente
Telangectasias		
Atrofia		

### QUADRANTE B

ALTERAÇÃO	Ausente	Presente
Pontos amarelos		
Pontos pretos		
Pelos fraturados		
Pelos em exclamação		
Pelos em cotovelo		
Constrictão de Pohl Pinkus		
Número total de pelos distróficos		

ALTERAÇÃO	Ausente	Presente
Telangectasias		
Atrofia		

### QUADRANTE C

ALTERAÇÃO	Ausente	Presente
Pontos amarelos		
Pontos pretos		
Pelos fraturados		
Pelos em exclamação		
Pelos em cotovelo		
Constrictão de Pohl Pinkus		
Número total de pelos distróficos		

ALTERAÇÃO	Ausente	Presente
Telangectasias		
Atrofia		

### QUADRANTE D

ALTERAÇÃO	Ausente	Presente
Pontos amarelos		
Pontos pretos		
Pelos fraturados		
Pelos em exclamação		
Pelos em cotovelo		
Constrictão de Pohl Pinkus		
Número total de pelos distróficos		

ALTERAÇÃO	Ausente	Presente
Telangectasias		
Atrofia		

## APÊNDICE D

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Prezado Senhor(a),

Você está sendo convidado por Vando Barbosa de Sousa, como participante da pesquisa intitulada: **“EFICÁCIA DA BETAMETASONA INTRALESIONAL VERSUS TRIANCINOLONA ACETONIDA NO TRATAMENTO DA ALOPECIA AREATA”**. A pesquisa está vinculada ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Ceará, *Campus Sobral*. Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

Nesse estudo pretendemos avaliar os efeitos de duas medicações para tratamento de uma doença que causa a queda dos cabelos, conhecida como alopecia areata. O motivo que nos leva a estudar esse assunto é que a uma dessas medicações, cujo nome é betametasona, vem sendo utilizada na prática clínica há muitos anos e demonstra bons resultados, porém há poucos estudos evidenciando sua eficácia, quando comparado ao medicamento mais utilizado e estudado, que é a triancinolona. Ambas as medicações são consideradas seguras e eficazes para o tratamento. Esse estudo nos ajudará a conhecer a medicação mais eficaz e como ela deve ser utilizada e irá auxiliar o tratamento das pessoas portadoras dessa doença. Você não deverá participar desse estudo se tiver forma grave de alopecia areata, que causa grande perda dos cabelos ou com surgimento rápido de muitas áreas de perda dos cabelos, se estiver grávida ou amamentando.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: após aceitar sua participação no estudo, responderá a um questionário com informações sobre a sua doença. Para estudar a eficácia das medicações, uma região do couro cabeludo em que houve em perda dos cabelos será dividida em 4 partes e cada uma receberá, através de injeções na pele, a aplicação de um dos seguintes tratamentos: injeções com triancinolona, injeções com betametasona, injeções com betametasona em uma dose superior à primeira e soro fisiológico sem medicação. A aplicação de soro fisiológico sem medicação, em um dos locais, é necessária para comprovar que os resultados obtidos sejam resultantes da

medicação. A aplicação das injeções será repetida a cada 4 semanas, totalizando 3 aplicações. É possível que haja diferentes respostas aos tratamentos, podendo a resposta ser superior ou inferior em determinada região. Essa diferença, se houver, será eliminada no decorrer do tempo, com o crescimento completo dos pelos. Ao final dessa etapa, se houverem áreas onde não houver crescimento adequado de cabelos, estas serão tratadas com a medicação que obteve melhor resultado, até que se obtenha resposta satisfatória, ou com outra modalidade de tratamento, se estiver melhor indicado. O uso dessas medicações pode ocasionar, como efeito colateral, o afinamento da pele no local de aplicação e surgimento de pequenos vasos, que geralmente são reversíveis com o tempo. Os resultados serão registrados através de fotografias, que serão avaliadas por médicos dermatologistas participantes desse estudo. As fotografias se limitam ao local da aplicação das injeções e não irão identificar o seu rosto. Para participar deste estudo, você deverá autorizar e assinar este termo de consentimento. Você será esclarecido (a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se. Você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido (a). A sua identidade será tratada com padrões profissionais de sigilo e você não será identificado em nenhuma publicação.

Será assegurada a sua assistência durante toda a pesquisa e garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo que você queira saber antes, durante e depois da sua participação. Ocorrendo alguma piora no quadro ou surgimento de novos sintomas, você receberá uma nova avaliação com total assistência médica especializada e poderá ter seu tratamento reavaliado e modificado a qualquer momento, seguindo as melhores evidências de tratamento para a doença em questão. Havendo qualquer dano decorrente da sua participação, você receberá acompanhamento integral e gratuito, pelo tempo que for necessário. O pesquisador, Vando Barbosa de Sousa, se responsabiliza pelo seu acompanhamento e você poderá manter contato pelo telefone (88)99241.0506.

Não haverá nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, pela sua participação. No entanto, caso você tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, haverá ressarcimento em dinheiro. De maneira igual, caso ocorra algum dano decorrente da sua participação no estudo, você será devidamente indenizado, conforme determina a lei.

O pesquisador se responsabiliza por todos os gastos necessários para a realização da pesquisa e do acompanhamento do participante, de forma que não será utilizado nenhum recurso proveniente de você, de planos de saúde ou do Sistema Único de Saúde (SUS).

As informações conseguidas através da pesquisa não permitirão a sua identificação, exceto ao responsável pela pesquisa. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 anos e, após esse tempo, serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você.

Eu, \_\_\_\_\_, portador (a) do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado(a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar, se assim o desejar. Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma via deste Termo de Consentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Sobral, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do(a) Participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura do(a) pesquisador(a)

Responsável pela pesquisa:

**Nome: Vando Barbosa de Sousa**

**Instituição: Universidade Federal do Ceará – Campus**

**Sobral**

**Endereço: Av. Monsenhor Aloisio Pinto, 300, 1º andar, Dom Expedito, Sobral – CE.**

**Telefones para contato: (88) 9. 9241.0506**

**E-mail: drvandosousa@gmail.com**

**ATENÇÃO:** Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Sobral.

Endereço: Rua Antônio Crisóstomo de Melo, 919- Centro, Sobral-CE, CEP 62.010-550.

Fone: (88)3112-0464

E-mail: [cep@stacasa.com.br](mailto:cep@stacasa.com.br).