



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**EMILY MOURÃO SOARES LOPES FURTADO**

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA INDUÇÃO PERCUTÂNEA DE COLÁGENO POR  
AGULHAS NO TRATAMENTO DA ALOPÉCIA FRONTAL FIBROSANTE**

**FORTALEZA**

**2022**

EMILY MOURÃO SOARES LOPES FURTADO

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA INDUÇÃO PERCUTÂNEA DE COLÁGENO POR  
AGULHAS NO TRATAMENTO DA ALOPÉCIA FRONTAL FIBROSANTE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientadora: Prof. Dra. Xinaida Taligare V. Lima.

FORTALEZA

2022

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)

---

- F987e Furtado, Emily Mourão Soares Lopes.  
Eficácia e segurança da indução percutânea de colágeno por agulhas no tratamento da alopecia frontal fibrosante / Emily Mourão Soares Lopes Furtado. – 2022.  
102 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2022.  
Orientação: Prof. Dr. Xinaida Taligare Vasconcelos Lima.
1. Microagulhamento. 2. Alopecia. I. Título.

CDD 610

---

EMILY MOURÃO SOARES LOPES FURTADO

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA INDUÇÃO PERCUTÂNEA DE COLÁGENO POR  
AGULHAS NO TRATAMENTO DA ALOPÉCIA FRONTAL FIBROSANTE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dra. Xinaida Taligare Vasconcelos Lima.

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

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Xinaida Taligare Vasconcelos Lima. (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. José Wilson Accioly Filho  
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Daniel Coelho de Sá  
Universidade de Fortaleza

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por sentir Sua presença constante sempre a guiar meus passos e minhas decisões; sem Ti, sei que não conseguiria;

À minha orientadora, Dra Xinaida Taligare, sem a qual não teria sido possível a idealização ou a conclusão deste projeto, agradeço por toda a atenção e por toda a disponibilidade, sempre disposta a ajudar nos momentos em que precisei e a compartilhar seus valiosos conhecimentos e experiências ao longo da residência médica e da realização deste trabalho;

Ao meu marido, Emmanuel Furtado Filho, sempre presente, e grande incentivador deste projeto e de tantos outros que me propus a realizar ao longo da vida. O seu amor e dedicação legítimos pela vida acadêmica sempre serão para mim motivo de imenso orgulho. Obrigada por ser sempre o meu porto seguro, por todo amor e compreensão;

Aos meus pais, Ana Mourão e Jorge Luiz Lopes, meus grandes exemplos de vida, de dedicação, de trabalho e de amor, saibam que esta e todas as conquistas de minha vida até aqui só foram possíveis graças ao seu apoio incondicional. Nunca conseguiria exprimir em palavras o tamanho do meu agradecimento nem do meu amor;

À minha irmã, Ellen Mourão, mesmo fisicamente distante, sempre presente em meus pensamentos, sei que você vibra pelas minhas conquistas com tanto amor e intensidade quanto eu vibro pelas suas. Obrigada por sua presença em minha vida;

Às queridas colegas Isabelle Ary Duque, Érika Belizário Soares e Erica Holanda, por sua pronta ajuda e valorosa contribuição na análise das dermatoscopias das pacientes, meus mais sinceros agradecimentos;

Às funcionárias do ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, que sempre me receberam com toda a hospitalidade e bom-humor, agradeço por todo apoio;

À secretária da Pós-graduação em Ciências Médicas Ivone Fontenele, agradeço por toda a dedicação e atenção dispensadas durante essa jornada;

À MTO Importadora e Distribuidora, pela valorosa contribuição por meio da doação dos *dermarollers*, fundamentais para a concretização deste projeto;

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pelo incentivo por meio da bolsa de mestrado ofertada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará. Somente por meio do incentivo às pesquisas, conseguiremos verdadeiramente evoluir;

Aos pacientes, minha mais profunda admiração e agradecimento por compartilharem conosco suas histórias, pela confiança depositada e, sobretudo, pela participação neste estudo em época de tantas dificuldades e incertezas para todos. Sem vocês, nada teria sido possível;

Aos membros da banca examinadora, pelas contribuições e considerações tecidas, que possibilitaram o enriquecimento do trabalho, serei sempre grata.

## RESUMO

A alopecia frontal fibrosante (AFF) é uma alopecia cicatricial, descrita inicialmente em 1994, cujo diagnóstico tem sido cada vez mais frequente na prática clínica. A doença acomete preferencialmente mulheres na pós-menopausa, com impacto negativo substancial em sua qualidade de vida, por envolver a perda irreversível dos fios, com aumento do recesso da linha fronto-temporal de implantação dos cabelos, de aspecto cicatricial, que pode se estender até a região retroauricular, além da rarefação dos supercílios. A etiologia dessa enfermidade permanece ainda desconhecida, e as opções de tratamento ainda se mostram limitadas. A utilização da técnica de microagulhamento ou indução percutânea de colágeno com agulhas tem mostrado resultados promissores no tratamento de doenças como alopecia areata e alopecia androgenética, por meio do estímulo ao crescimento capilar induzido pelas microinjúrias. Sugere-se que a eficácia estaria relacionada ao estímulo das papilas dérmicas, bem como aumento do suprimento sanguíneo e recrutamento de fatores de crescimento. O presente trabalho teve como objetivo a avaliação da eficácia e segurança da técnica de microagulhamento na alopecia frontal fibrosante. Foi realizado um ensaio clínico não controlado, em que 16 pacientes acompanhadas no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) foram submetidas a um protocolo de 4 sessões de microagulhamento com intervalos de aproximadamente 4 semanas entre elas. Essas pacientes foram avaliadas previamente ao início do protocolo de IPCA, antes de cada sessão e após um período de 4 e 12 semanas após o término das sessões, por meio da mensuração de medidas da distância entre os supercílios e a glabella e a linha de implantação dos cabelos, bem como a avaliação fotográfica, tricoscópica e aplicação de questionário de avaliação de qualidade de vida *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) e de atividade da doença *Liquen planopilaris activity index* (LPPAI). Apesar de ter sido observado um aumento individual de algumas medidas obtidas entre a linha de implantação fronto-temporal dos fios e os pontos previamente estabelecidos, o valor médio das distâncias obtidas entre as visitas de base e o período após 12 semanas do fim do tratamento se manteve estável (glabella – base: 8,2 cm, pós 12: 8,2 cm; supercílio direito – base: 4,6 cm, pós 12: 4,5 cm; supercílio esquerdo – base: 4,5 cm, pós 12: 4,4 cm; ponto médio superior direito: 7,0 cm – base, pós 12: 7,1cm; ponto médio superior esquerdo – base: 7,0 cm, pós 12: 7,0 cm). Entre a visita de base e o período após 12 semanas do término das sessões, houve redução nos valores do DLQI (base: 4,4; pós 12: 1,3;  $p = 0,004$ ) e do LPPAI (base: 1,5; pós 12: 1,1;  $p = 0,09$ ). Apesar de ter sido observada discreta progressão do recesso fronto-temporal na maioria das pacientes do nosso estudo, houve melhora na qualidade de

vida e na atividade inflamatória, justificando estudos adicionais com IPCA no tratamento da AFF ou outras alopecias cicatriciais.

**Palavras-chave:** Microagulhamento; Alopecia.

## ABSTRACT

Frontal fibrosing alopecia is a type of cicatricial alopecia first described in 1994. It has been increasingly diagnosed in medical practice. This disease affects mostly postmenopausal women, with a substantial negative impact on patients' quality of life due to irreversible hair loss and a progressive frontotemporal hairline recession that may extend to the retroauricular region, in addition to partial loss of the eyebrows. Its etiology remains unclear and therapeutic options are limited. The use of percutaneous collagen induction therapy has shown promising results in the treatment of other diseases such as alopecia areata and androgenetic alopecia, through stimulation of capillary growth induced by microinjury. Its efficacy may be related to stimulation of the dermal papillae, as well as increased blood supply and recruitment of growth factors. In this study, we aimed to evaluate the efficacy and safety of microneedling technique in frontal fibrosing alopecia. A non-controlled clinical trial was performed with 16 patients at Hospital Universitário Walter Cantídio. They underwent 4 microneedling sessions with an interval of approximately 4 weeks. Each patient was evaluated at baseline, before each session, before every session and after 4 weeks and 12 weeks after the last session. Assessments included measurements of the frontotemporal recess, photographic and trichoscopic evaluations and *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*. *Lichen planopilaris severity index (LPPAI)* was also used to measure disease activity. Although we observed an individual increment in measurements between frontotemporal hairline and established points, the mean value of the distances obtained between the baseline visit and the visit at 12 weeks after the ending of the sessions remained stable (glabella – baseline visit: 8,2 cm, post -12 week: 8,2 cm; right eyebrow – baseline visit : 4,6 cm, post -12 week: 4,5 cm; left eyebrow – baseline visit: 4,5 cm, post -12 week: 4,4 cm; upper right midpoint: 7,0 cm – baseline visit, post-12 week: 7,1 cm; upper left midpoint – baseline visit: 7,0 cm, post -12 week: 7,0 cm).

When comparing baseline and last visit, there was a reduction in DLQI (baseline visit: 4,4, post- 12 week: 1,3,  $p = 0,004$ ) and LPPAI (baseline visit: 1,5, post-12 week: 1,1,  $p = 0.09$ ). Although we observed a small progression of frontotemporal recession in most patients of the study, improvement in quality of life and inflammatory activity of the disease point out the need of further studies involving this type of treatment also in FFA and other cicatricial alopecias.

**Key-words:** Microneedling; Alopecia

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Padrões clínicos AFF - padrão linear .....	23
Figura 2 - Padrões clínicos AFF - padrão difuso .....	23
Figura 3 - Padrões clínicos AFF - padrão pseudofranja .....	23
Figura 4 - Dermatoscopia de paciente com AFF .....	25
Figura 5 – Histopatologia de paciente com AFF .....	26
Figura 6 - Escala para cálculo do LPPAI .....	29
Figura 7 – Escala para cálculo FFASI .....	30
Figura 8 – Escala para cálculo FFASS .....	31
Figura 9 - Fases do processo de cicatrização após microagulhamento .....	43
Figura 10 - Relação entre tamanho da agulha e penetração na pele .....	44
Figura 11- Microagulhamento em paciente do estudo – <i>endpoint</i> desejado .....	54
Figura 12 – Fluxograma de pacientes do estudo .....	58
Figura 13 – Dermatoscopia visita de base – paciente 26 .....	64
Figura 14 – Dermatoscopia sessão 4 – paciente 26 .....	64
Figura 15 – Dermatoscopia sessão pós 12 – paciente 26 .....	65
Figura 16 – Medida da distância da glabella à linha de implantação fronto-temporal.....	66
Figura 17 - Medida da distância do supercílio direito à linha de implantação fronto-temporal .....	67
Figura 18 - Medida da distância do supercílio esquerdo à linha de implantação fronto-temporal .....	67
Figura 19 - Medida da distância do ponto médio superior direito à linha de implantação fronto-temporal .....	68
Figura 20 - Medida da distância do ponto médio superior esquerdo à linha de implantação fronto-temporal .....	68
Figura 21 – Evolução do LPPAI das pacientes submetidas às sessões .....	70
Figura 22 – Evolução do DLQI das pacientes submetidas às sessões .....	70

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios propostos para o diagnóstico de AFF .....	27
Tabela 2 - Características demográficas, clínicas e fatores de risco .....	59
Tabela 3 - Características clínicas de base da Alopecia frontal fibrosante .....	61
Tabela 4 - Avaliação tricoscópica – Avaliador cego 1 .....	63
Tabela 5 - Avaliação tricoscópica – Avaliador cego 2 .....	64
Tabela 6 - Avaliação tricoscópica – Avaliador cego 3 .....	64
Tabela 7 – Avaliação quantitativa das distâncias para a linha de implantação dos fios .....	66
Tabela 8 – Parâmetros relativos à atividade inflamatória da doença e qualidade de vida .....	69

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5AR – 5 alfa-redutase

AA – Alopecia areata

AAG – Alopecia androgenética

AFF – Alopecia frontal fibrosante

CEP – Comitê de ética em pesquisa

CNS – Conselho Nacional de Saúde

CPK – creatinofosfoquinase

DHT – Dihidrotestosterona

DLQI – *Dermatology life quality index*

FFASI – *Frontal fibrosing alopecia activity index*

FFASS – *Frontal Fibrosing Alopecia severity score*

FGF – Fator de crescimento de fibroblastos

G6PD- Glicose 6-fosfato desidrogenase

HADS – *Hospital Anxiety and Depression scale*

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HUWC – Hospital Universitário Walter Cantídio

IFN – gama – interferon gama

IPC – Indução percutânea de colágeno

IPCA – Indução percutânea de colágeno por agulhas

JAK – Janus quinase

LES – Lupus eritematoso sistêmico

LPP – Liquen planopilar

LPPAI – *Liquen planopilaris activity index*

LPPigm – Liquen plano pigmentoso

PDGF – Fator de crescimento derivado de plaquetas

PPAR- gama – Peroxisome proliferator activated receptors gama

REBEC – Registro brasileiro de ensaios clínicos

TGF alfa - Fator de transformação do crescimento alfa

TGF beta – Fator de transformação do crescimento beta

UFC – Universidade Federal do Ceará

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>1.1 Alopecia Frontal Fibrosante</b> .....	17
<b>1.1.1 Epidemiologia</b> .....	17
<b>1.1.2 Etiopatogenia</b> .....	18
<b>1.1.3 Associação com outras doenças</b> .....	20
<b>1.1.4 Características clínicas</b> .....	20
<b>1.1.5 Dermatoscopia</b> .....	24
<b>1.1.6 Histopatologia</b> .....	25
<b>1.1.7 Diagnóstico</b> .....	27
<b>1.1.8 Atividade da doença</b> .....	28
<b>1.1.9 Inflamação e progressão da doença</b> .....	32
<b>1.1.10 Alopecias cicatriciais e qualidade de vida</b> .....	32
<b>1.1.11 Tratamento</b> .....	33
1.1.11.1 Agentes locais .....	33
1.1.11.2 Agentes sistêmicos .....	34
1.1.11.2.1 Agentes anti-inflamatórios orais .....	34
1.1.11.2.2 Inibidores da 5 alfa-redutase .....	35
1.1.11.2.3 Drogas agonistas de PPAR-gama .....	37
1.1.11.2.4 Outros agentes imunossupressores .....	37
1.1.11.2.5 Retinóides orais .....	38
1.1.11.2.6 Naltrexone .....	39
1.1.11.2.7 Inibidores da janus quinase (JAK) .....	39
1.1.11.2.8 Minoxidil oral .....	40
1.1.11.2.9 Transplante capilar .....	40
<b>1.2 Indução percutânea de colágeno por agulhas</b> .....	41
<b>1.2.1 Mecanismos de ação</b> .....	42
<b>1.2.2 Aspectos técnicos</b> .....	43
<b>1.2.3 Microagulhamento e aplicações dermatológicas</b> .....	44
<b>1.2.4 Microagulhamento e seu uso em diferentes tipos de alopecia</b> .....	46
<b>1.2.5 Perfil de segurança do microagulhamento</b> .....	48
<b>1.3 Alopecia Frontal Fibrosante e o Fenômeno de Koebner</b> .....	49

<b>2. OBJETIVOS</b> .....	51
<b>2.1 Objetivo geral</b> .....	51
<b>2.2 Objetivos específicos</b> .....	51
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	52
<b>3.1 Tipo de estudo</b> .....	52
<b>3.2 Local e período do estudo</b> .....	52
<b>3.3 População e Amostra</b> .....	52
<b>3.3. 1 Critérios de Inclusão</b> .....	52
<b>3.3. 2 Critérios de Exclusão</b> .....	53
<b>3.4 Microagulhamento</b> .....	53
<b>3.5 Avaliação fotográfica</b> .....	55
<b>3.6 Avaliação tricoscópica</b> .....	55
<b>3.7 Avaliação laboratorial</b> .....	55
<b>3.8 Avaliação quantitativa</b> .....	56
<b>3.9 Avaliação de características clínicas, epidemiológicas e fatores de risco</b> .....	56
<b>3.10 Avaliação da qualidade de vida</b> .....	56
<b>3.11 Análise estatística</b> .....	57
<b>3.12 Aspectos éticos</b> .....	57
<b>4. RESULTADOS</b> .....	58
<b>4.1 Dados demográficos, epidemiológicos e possíveis fatores de risco da população estudada</b> .....	59
<b>4.2 Características clínicas da alopecia frontal fibrosante</b> .....	61
<b>4. 3 Análise tricoscópica</b> .....	63
<b>4.4 Avaliação quantitativa</b> .....	65
<b>4.5 Avaliação de parâmetros de atividade de doença e qualidade de vida</b> .....	69
<b>4.6 Segurança</b> .....	71
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	72
<b>6. CONCLUSÕES</b> .....	76
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	77
<b>APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	88
<b>APÊNDICE B - FICHA DE ACOMPANHAMENTO PACIENTES AFF</b>	

.....	92
<b>APÊNDICE C - QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO TRICOSCÓPICA</b>	
.....	95
<b>ANEXO A - ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA – DLQI</b>	
.....	96
<b>ANEXO B - LIQUEN PLANOPILARIS ACTIVITY INDEX (LPPAI) .....</b>	<b>97</b>
<b>ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO COMITÊ DE ÉTICA EM</b>	
<b>PESQUISA HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO .....</b>	<b>98</b>
<b>ANEXO D - APROVAÇÃO REGISTRO BRASILEIRO DE ENSAIOS CLÍNICOS –</b>	
<b>REBEC .....</b>	<b>102</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A alopecia frontal fibrosante (AFF) se trata de um tipo de alopecia cicatricial primária linfocítica caracterizada principalmente pelo aumento progressivo do recesso fronto-temporal da linha de implantação dos cabelos. Essa doença foi descrita inicialmente por Kossard em 1994, que observou um tipo de alopecia cicatricial caracterizado pelo aumento do recesso frontal da linha de implantação dos fios em um grupo de 6 mulheres pós-menopausadas, que se associava a um eritema perifolicular e se estendia às margens capilares frontal e parietal (KOSSARD, 1994).

Desde a sua descrição inicial, um número crescente de casos têm sido descritos na literatura médica. Um estudo recente descreve a AFF como uma epidemia emergente, devido ao aumento dos pacientes afetados e descritos em publicações, bem como pela expansão do alcance geográfico, atingindo todos os continentes (MIRMIRANI *et al.*, 2019). Nesse contexto, a AFF possui aumento progressivo em sua prevalência, sendo queixa ou achado cada vez mais comum em consultórios médicos dermatológicos, o que aponta para a necessidade de estudo de novas modalidades de tratamento.

### 1.1 Alopecia Frontal Fibrosante

#### 1.1.1 Epidemiologia

Sabe-se, desde a sua descrição inicial, que a AFF é uma doença mais frequente em mulheres após a menopausa. Em estudo recente realizado por Kanti e col. com 490 pacientes de centros localizados na França e na Alemanha, o que tinha sido descrito em estudos iniciais foi reafirmado. Nesse trabalho, foi verificada uma prevalência de AFF aumentada entre as mulheres – 95% e a maioria delas se encontrava na pós-menopausa – 84%, com média de início dos sintomas aos 60 anos (KANTI *et al.*, 2019).

Apesar de a doença ter sido descrita inicialmente em mulheres caucasianas, sabe-se que a AFF também acomete mulheres negras (DLOVA *et al.*, 2013) e asiáticas (SUCHONWANIT *et al.*, 2020). Em estudo publicado por Dlova e colaboradores em 2013, observou-se que a doença em mulheres negras se manifestou predominantemente em mulheres pré-menopausadas – 73% do total de pacientes avaliadas – e que seu diagnóstico pode ser dificultado pelo uso de compostos químicos, bem como pela presença de alopecia de

tração, frequente entre a população negra. Relatos em pacientes asiáticas observam algumas características clínicas compartilhadas com pacientes caucasianas, como o início da doença mais frequente após a menopausa e outras com pacientes africanas e hispânicas, como maior incidência de hiperpigmentação facial e pigmentação perifolicular (SUCHONWANIT *et al.*, 2020).

### **1.1.2 Etiopatogenia**

Inicialmente considerada uma variante do Liquen Plano Pilar (LPP), especialmente devido ao padrão histopatológico, caracterizado por infiltrado linfocítico em região de infundíbulo e de istmo do pelo e por fibrose perifolicular (KOSSARD; LEE; WILKINSON, 1997), a AFF vem emergindo como entidade clínica distinta. Sua patogênese, no entanto, persiste ainda pouco elucidada.

A influência de fatores genéticos já havia sido sugerida pela existência de relatos de casos de membros acometidos de uma mesma família (TZIOTZIOS *et al.*, 2015; DLOVA; GLOH; TOSTI, 2013) e, recentemente, um estudo *genome-wide* realizado por Tziotzios e colaboradores em 2019 apontou para a participação de 4 *loci* genômico na patogênese da doença- 2p22.2, 6p21.1, 8q24.22 e 15q 2.1-, com a possível participação do alelo HLA-B\*07:02, relacionada ao locus 6p21.1. Acredita-se que esse alelo possa facilitar o processo de apresentação do autoantígeno folicular, culminando com o processo inflamatório linfocítico local (TZIOTZIOS *et al.*, 2019). Até o momento, foram descritos 62 casos de familiares com diagnóstico de AFF, totalizando 27 famílias afetadas (OCAMPO-GARZA; ORIZAGA-Y-QUIROGA; OLVERA-RODRIGUEZ, 2021).

Um outro fator que pode estar implicado na gênese da AFF/ LPP é a diminuição da expressão de *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Gama* (PPAR-gama), membro de uma família de receptores nucleares que regulam a expressão de genes envolvidos na inflamação e na homeostase lipídica. O PPAR-gama apresenta um papel na diferenciação de sebócitos em glândulas sebáceas, estimula diferenciação de ceratinócitos, aumenta a permeabilidade de barreira homeostática, além de exercer atividade anti-inflamatória. Hipotetiza-se que a sua expressão esteja diminuída, permitindo ataque inflamatório às células do *bulge*, com consequente destruição permanente (KARNIK *et al.*, 2009).

Fatores hormonais também podem ter um papel no desenvolvimento da AFF. O fato de a doença ser mais prevalente em mulheres após a menopausa, associado à boa resposta que

se verifica em alguns casos com o uso de medicações inibidoras da enzima 5-alfa-redutase (VAÑÓ-GALVÁN *et al.*, 2014; VAÑÓ-GALVÁN *et al.*, 2016) sugerem uma possível participação hormonal, porém o mecanismo pelo qual os hormônios atuam na etiologia da AFF ainda permanece incerto.

Fatores ambientais também têm sido investigados na etiopatogenia da AFF, sobretudo devido ao fato de ser uma doença de descrição relativamente recente e com aumento progressivo na prevalência. Nesse contexto, Aldoori e col. publicaram em 2016 um estudo em que observou, por meio da aplicação de questionários entre um grupo de pessoas acometidas por AFF e um grupo de pacientes-controle, que o uso de protetor solar era significativamente mais frequente entre os pacientes com AFF (ALDOORI *et al.*, 2016). Posteriormente, outros estudos identificaram nanopartículas de dióxido de titânio em fios de pacientes com AFF, sugerindo que a retenção dessa substância pudesse causar resposta imunológica local T-mediada, possivelmente por meio de reação liquenoide (BRUNET POSSENTI *et al.*, 2018; THOMPSON *et al.*, 2019). Essas hipóteses, no entanto, são controversas (AERTS *et al.*, 2018), havendo a necessidade de estudos adicionais para elucidar o real papel dos protetores solares na patogenia da AFF. Um estudo recente que avalia os estudos de questionário caso-controle conduzidos até o momento sobre esse assunto concluiu que não há evidência suficiente para estabelecer uma relação causal entre a AFF e o uso de protetores solares (ROBINSON *et al.*, 2019). Um outro estudo caso-controle multicêntrico brasileiro recente com realizado com 902 pacientes, que tinha por objetivo estabelecer relação entre fatores de risco demográficos e ambientais e o desenvolvimento de AFF, também não observou relação estatisticamente significativa entre o uso de protetor solar e o desenvolvimento da doença. Uma associação estatisticamente significativa foi observada entre a AFF e o uso de substâncias alisantes de cabelo com formalina, sabonetes de limpeza facial e hidratantes não dermatológicos (RAMOS *et al.*, 2020).

Estudos recentes sugerem ainda uma possível influência neural e de neuropeptídeos na patogênese dessa doença. Estudo realizado por Doche e col. sugere alteração da expressão de neuropeptídeos no couro cabeludo de pacientes com AFF, com a redução de substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina aumentado (DOCHE *et al.*, 2018; IORIZZO; TOSTI, 2019). Apesar de esses achados serem sugestivos, há ainda a necessidade de estudos adicionais com o objetivo de descrever qualitativamente e quantitativamente os neuropeptídeos na pele e estabelecer seu envolvimento nessa condição (DOCHE *et al.*, 2018).

### **1.1.3 Associação com outras doenças**

Algumas doenças autoimunes têm sido descritas em associação à AFF, como vitiligo, Síndrome de Sjogren, lúpus discoide (BANKA *et al.*, 2014) e doença tireoidiana, sugerindo uma possível participação de mecanismos autoimunes na patogênese da AFF. Estudo realizado na Espanha por Vaño-Galván e col. evidenciou prevalência aumentada de hipotireoidismo na população com AFF – 15% em comparação com a média de prevalência nacional de 4,2% (VAÑÓ-GALVÁN *et al.*, 2014). Outro estudo realizado com 62 pacientes diagnosticadas com AFF evidenciou, ainda, que 14% apresentavam alguma doença do tecido conjuntivo associada, como artrite reumatoide, lúpus discoide, lúpus eritematoso sistêmico e polimiosite (BANKA *et al.*, 2014).

Moreno-Arrones e col. realizaram estudo de caso-controle multicêntrico com 770 participantes, em que foi observada associação da AFF com hipotireoidismo, rosácea e liquen plano pigmentoso em mulheres (MORENO-ARRONES *et al.*, 2019). A associação entre liquen plano pigmentoso (LPPigm) e AFF foi observada inicialmente em estudo realizado por Dlova em 2013, em pacientes da África do Sul (DLOVA, 2013). Estudo posterior realizado por Pirmez e col. em 2016, também estudou essa associação, mais comum em pacientes com fototipos mais altos. Nesses casos, o LPPigm deve ser cuidadosamente diferenciado de outras condições clinicamente semelhantes, como melasma, ocronose exógena, dermatose cinzenta e hiperpigmentação por hidroxicloroquina, frequentemente utilizada como opção terapêutica para pacientes com AFF. (PIRMEZ *et al.*, 2016)

A presença de doenças autoimunes associadas à AFF aponta para a possibilidade de AFF se tratar também de uma doença imunomediada, chamando a atenção para a oportunidade de pesquisar outras doenças no contexto da AFF.

### **1.1.4 Características clínicas**

A manifestação clínica mais comum consiste no aumento do recesso na linha fronto-temporal de implantação dos cabelos, que pode, por vezes, se estender até a região retroauricular. A pele nessa área apresenta aspecto cicatricial em sua superfície, com perda dos orifícios foliculares e palidez, em contraste com as áreas circundantes. É comum haver

pelos solitários na área de alopecia, próximo à linha de implantação. Atualmente, podem ser descritos 3 padrões clínicos definidos de acordo com o aspecto da linha de implantação capilar. O padrão linear corresponde ao aumento linear do recesso fronto-temporal, sem rarefação da densidade capilar; o padrão difuso ou zigue-zague se refere ao acometimento do recesso fronto-temporal capilar com redução da densidade capilar maior que 50% no local da linha de implantação capilar e o padrão pseudo-franja é caracterizado pela presença de pelos residuais sobre a área de alopecia, de forma semelhante ao que se observa na alopecia de tração. Essa classificação adquire certa importância prognóstica, uma vez que em estudo retrospectivo analítico realizado por Moreno-Arrones e colaboradores em 2017, observou-se que as pacientes que apresentavam o padrão de apresentação do tipo pseudo-franja apresentavam um melhor prognóstico, com menor envolvimento de supercílios, menos pápulas faciais, menor eritema e descamação perifoliculares, enquanto o padrão do tipo difuso apresentou pior prognóstico (MORENO-ARRONES *et al.*, 2017).

Outra manifestação bastante comum é a rarefação de pelos na região de supercílios, presente na maioria das pacientes, chegando a ter frequência de 80% em estudo realizado por Vaño-Galván em 2014. No mesmo estudo, a queda de supercílios se apresentou como manifestação clínica inicial em 39% dos pacientes (VAÑÓ-GALVÁN *et al.*, 2014). Esse envolvimento pode ocorrer posteriormente à queda dos fios ou se apresentar, ainda, como manifestação isolada da doença, o que pode levar a diagnósticos equivocados (ANZAI *et al.*, 2016). Nesses casos, a realização da dermatoscopia e a busca de outros achados clínicos são fundamentais para o correto diagnóstico.

Alterações como a perda dos cílios e acometimento de outras zonas pilosas, como axilas, pelos pubianos e barba também foram descritos (VAÑÓ-GALVÁN *et al.*, 2014).

A formação de pápulas faciais também pode ser observada, ocorrendo especialmente em testa, região malar e queixo (IORIZZO; TOSTI, 2019), usualmente sem outros sinais inflamatórios presentes e associadas à redução local de pelos *velus*, podendo estar presentes em até 14% dos pacientes. Donati e colaboradores, em estudo de 2019, sugerem que as pápulas faciais foliculares podem corresponder a folículos de pelos *velus* afetados pelo processo inflamatório da AFF (DONATI *et al.*, 2011). Uma outra hipótese relacionada ao surgimento de pápulas faciais na AFF se refere ao aumento de volume de glândulas sebáceas, agravada por alteração na arquitetura local das fibras elásticas (PIRMEZ *et al.*, 2018).

Pode-se observar ainda a presença de eritema facial, que pode ser difuso, localizando-se em região malar, testa ou supercílios (LOPEZ-PESTANA *et al.*, 2015); ou localizado, apresentando-se como pontos avermelhados foliculares conhecidos como *red dots*, que

também parecem indicar o acometimento de pelos velus (ANZAI *et al.*, 2016). Máculas hipopigmentadas e hiperpigmentadas também foram descritas (IORIZZO; TOSTI, 2019; DIAZ; MITEVA, 2018). De acordo com Diaz e colaboradores, uma possível explicação para a hipopigmentação pode ser a redução de células-tronco melanocíticas devido à liberação de citocinas e persistente inflamação liquenoide a nível de istmo folicular. A melanogênese folicular, por sua vez, poderia estar relacionada à ativação de células-tronco e consequente desenvolvimento de progenitores melanocíticos e melanócitos diferenciados, os quais produzem melanina (DIAZ; MITEVA, 2018).

A acentuação ou depressão de veias faciais também foram descritas em associação com a AFF (VAÑÓ-GALVÁN *et al.*, 2014). Vaño-Galván e col. observaram depressão de veias faciais em mulheres caucasianas, mais frequentemente localizada no centro de região frontal. Chamou a atenção dos autores o fato de o início da área onde se verificou depressão das veias coincidir com o local original de implantação da linha dos cabelos, levantando a hipótese de que a atrofia secundária ao processo inflamatório local pode estar associada a este achado clínico (VAÑÓ-GALVÁN *et al.*, 2015).

Alguns sintomas, como prurido e tricodínia também foram descritos em pacientes com AFF. De acordo com o estudo de Vaño-Galván, fizeram-se presentes em 35% e 20% dos pacientes, respectivamente (VAÑÓ-GALVÁN *et al.*, 2014). O aumento da produção de suor em couro cabeludo de pacientes afetadas também foi descrito em algumas pacientes, provavelmente relacionando-se com indução nervosa local do reflexo da sudorese ou por modulação da secreção glandular mediada por neuropeptídeos. Em uma das pacientes com essa queixa em que foi realizada aplicação de toxina botulínica houve, inclusive, melhora visível na inflamação e no prurido local (HARRIES; WONG; FARRANT, 2016). Tais sintomas falam a favor de participação de mecanismos de inflamação neurogênica na AFF. No entanto, é importante reafirmar a necessidade de estudos adicionais para o melhor entendimento desse fator na etiopatogenia da doença (DOCHE *et al.*, 2018).

Figura 1: Padrões clínicos AFF - padrão linear



Fonte: acervo da autora (2020).

Figura 2: Padrões clínicos AFF - padrão difuso



Fonte: acervo da autora (2020).

Figura 3: Padrões clínicos AFF - padrão pseudofranja



Fonte: acervo da autora (2020).

### 1.1.5 Dermatoscopia

Além das características clínicas citadas, a dermatoscopia da área afetada pode auxiliar no diagnóstico da AFF. A redução de óstios foliculares na área central, indicando a natureza cicatricial dessa doença, e a presença de hiperqueratose folicular são características. O eritema perifolicular, frequentemente descrito na AFF, foi apontado por estudo de Toledo Patrana e col. como diretamente relacionado com a atividade da doença, estando presente em 95% dos pacientes com doença ativa. Esse achado representou o único padrão com significância estatística que se diferenciou nos grupos de pacientes com doença ativa e inativa (TOLEDO-PASTRANA; GARCIA-HERNANDEZ; CAMACHO-MARTINEZ, 2013). A presença do *lonely hair sign*, em que se verificam folículos terminais isolados afastados da linha de implantação dos fios também falam a favor do diagnóstico de AFF (IORIZZO; TOSTI, 2019; TOSTI; MITEVA; TORRES, 2011). A ausência de pelos *velus*, por sua vez, foi descrita como achado simples de se verificar por meio da dermatoscopia e bastante sugestivo de AFF. Em uma análise retrospectiva obtida das imagens de dermatoscopia de 34 pacientes com diagnóstico histopatológico de AFF, o padrão predominantemente encontrado foi a ausência de pelos *velus*, o que ocorreu em 94% dos casos observados (LACARRUBA; MICALI; TOSTI, 2013). Em estudo transversal observacional recente, a ausência ou diminuição desses tipos de pelos foi descrita como a manifestação tricoscópica mais comum entre os pacientes com diagnóstico de alopecia frontal fibrosante, sendo observado em 91,1% dos 56 pacientes com forma leve da doença, juntamente com pontos amarelos (41,1%), *black dots* (40,2%) e *white dots* (40,2%) (SACEDA-CORRALO *et al.*, 2021). Achados como *pili torti* e *broken hairs* também podem ser observados em pacientes com AFF (IORIZZO; TOSTI, 2019).

A dermatoscopia da região de supercílios, frequentemente afetada na AFF, também deve ser avaliada. Em estudo publicado em 2020, foram avaliadas imagens dermatoscópicas de 151 pacientes com diagnóstico confirmado de AFF, tendo sido frequentes os achados de pontos amarelos, *pinpoint dots* e pelos *velus*, além de *black dots* e pelos distróficos (ANZAI *et al.*, 2020). O aspecto difere, portanto, daquele observado em região de couro cabeludo, assumindo em supercílios um aspecto que se assemelha mais ao de alopecias não cicatriciais (ANZAI *et al.*, 2020). Torna-se importante, portanto, a adequada distinção de outras causas de alopecias não cicatriciais que podem acometer os supercílios com um quadro clínico semelhante. Em estudo realizado por Wáskiel e col., comparou-se achados tricoscópicos de

região de supercílios de pacientes com alopecia areata (AA) e com AFF. Nesse estudo, observou-se que achados de pelos distróficos e áreas esbranquiçadas foram encontrados apenas em pacientes com AFF e o crescimento de pelos em múltiplas direções é mais comum em pacientes com AFF, tendo sido encontrados em 32% dos pacientes com AFF e em apenas 8% dos pacientes com AA, ao passo que pelos em ponto de exclamação e pelos miniaturizados (*tapered hairs*) foram mais comuns em pacientes com AA (WÁSKIEL *et al.*, 2019). A distinção entre essas duas entidades clínicas se faz ainda mais importante no contexto em que a perda de supercílios ocorre de maneira isolada.

Figura 4: Dermatoscopia de paciente com AFF – imagem obtida utilizando dermatoscópio manual, evidenciando redução de óstios foliculares, eritema e descamação perifolicular.



Fonte: Acervo da autora (2020).

### ***1.1.6 Histopatologia***

Apesar de apresentar manifestações clínicas distintas do Liquen planopilar, a AFF é considerada uma variante do LPP devido a suas semelhanças histopatológicas. Em ambas as doenças, podemos observar um infiltrado inflamatório liquenóide, especialmente a nível de istmo, associado a fibrose perifolicular e destruição consequente do folículo piloso (POBLET *et al.*, 2006). Em estudo realizado por Poblet e colaboradores em 2006, a comparação dos achados histopatológicos dessas duas entidades clínicas evidenciou a presença de infiltrado

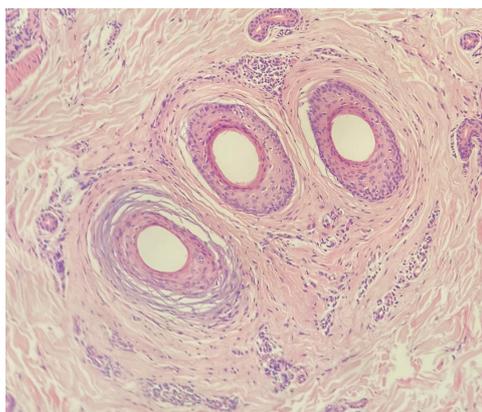
linfo-histiocitário predominantemente localizado em istmo e infundíbulo de folículos pilosos em pacientes com ambas as condições, porém observou que nas biópsias dos pacientes com AFF a inflamação apresentava intensidade mais leve e a presença de apoptose, observada por meio da necrose eosinofílica de células da bainha radiculada externa, era mais marcante que nos pacientes com LPP. Tais achados, no entanto, não foram considerados suficientes por esses autores para permitir a distinção dessas duas entidades. (POBLET *et al.*, 2006)

Uma tríade inflamatória foi proposta por Miteva e col. foi sugerido a partir de biópsias de couro cabeludo obtidas de áreas com atividade da doença guiadas pela dermatoscopia. As autoras sugerem que a presença de infiltrado inflamatório simultâneo envolvendo folículos de diferentes tipos (terminal, intermediário e *velus*) em diferentes estágios do ciclo folicular (anágeno, catágeno e telógeno) – o que denominaram “tríade folicular” - poderiam ser sugestivas de AFF (MITEVA; TOSTI, 2012).

Wong e col. também tentaram estabelecer diferenças entre AFF e LPP, a partir da análise retrospectiva de material obtido a partir de biópsias de couro cabeludo de pacientes com LPP e AFF. Nesse estudo, os pacientes com AFF apresentaram inflamação que se estendia a níveis mais profundos abaixo do istmo em relação a pacientes com LPP (92% na AFF em contraste com 63% no LPP). A explicação para esse achado, apesar de não ser conhecida, pode se relacionar ao fato de que na AFF há uma maior proximidade da pele facial, com menor espessura em comparação a outras áreas (WONG; GOLDBERG, 2017).

Ainda em busca de distinguir histologias da AFF e LPP, Donati e col. realizaram estudos de imunofluorescência direta em 44 pacientes com o diagnóstico de AFF. Os padrões observados, no entanto, foram bastante variáveis entre os pacientes com AFF, não permitindo a correta distinção entre as duas doenças por esse método diagnóstico (DONATI *et al.*, 2017).

Figura 5: Histopatologia de paciente com AFF – imagem mostra infiltrado predominantemente linfocitário leve a moderado perifolicular, evidenciando ainda fibrose perifolicular em “casca de cebola” (HE, 10x).



Fonte: Acervo da autora (2019).

### 1.1.7 Diagnóstico

O diagnóstico de AFF pode ser feito com base na apresentação clínica típica, com o auxílio de achados dermatoscópicos e histopatológicos. Em 2018, Vañó-Galván e colaboradores propuseram critérios para o diagnóstico de AFF, incluindo entre os critérios maiores: 1) a presença de alopecia cicatricial em região fronto-temporal com ausência de pápulas ceratóticas foliculares – para a exclusão de casos de síndrome de Graham-Little-Piccardi – 2) alopecia difusa bilateral de supercílios – achado frequente entre os pacientes com AFF. Entre os critérios menores, pode-se citar a presença de: 1) sinais tricoscópicos típicos, como eritema perifolicular e/ou hiperqueratose folicular; 2) achados histopatológicos típicos de AFF ou LPP; 3) envolvimento de outras áreas corporais, como região occipital, costeletas, pelos faciais; e 4) presença de pápulas faciais não inflamatórias.

Para que o diagnóstico clínico seja estabelecido, de acordo com os critérios citados acima, há a necessidade da combinação de 02 critérios maiores ou de 1 critério maior e 2 critérios menores. (VAÑÓ-GALVÁN *et al.*, 2018)

Tabela 1: Critérios propostos para o diagnóstico de AFF, adaptado de: VAÑÓ-GALVÁN *et al.*, 2018.

<b>Critérios</b>
<b>Maiores</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alopecia cicatricial em couro cabeludo em região frontal, na ausência de pápulas foliculares ceratóticas no corpo.</li> <li>2. Alopecia bilateral difusa de supercílios.</li> </ol>
<b>Menores</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aspectos tricoscópicos típicos: eritema perifolicular, hiperqueratose folicular ou ambos.</li> <li>2. Características histopatológicas de alopecia cicatricial no padrão de AFF ou LPP.</li> <li>3. Envolvimento (perda capilar ou eritema perifolicular) de locais de AFF (região occipital, costeletas, pelos faciais, pelo corporal).</li> <li>4. Pápulas faciais não-inflamatórias.</li> </ol>
<p>Para o diagnóstico de AFF, deve-se ter 2 critérios maiores ou 1 critério maior e 2 critérios menores.</p>

### **1.1.8 Atividade da doença**

À medida que foram introduzidas opções terapêuticas para o tratamento de AFF, a necessidade de quantificar o grau de atividade da doença para fins comparativos surgiu.

O índice *Liquen Planopilaris Activity Index* (LPPAI) foi introduzido por Chiang *et al.* com o objetivo de estabelecer um escore que quantificasse a atividade da doença, possibilitando, portanto, um modo de avaliar mais adequadamente a resposta terapêutica. Esse índice leva em consideração os sintomas do paciente (dor, prurido, queimação); sinais observados ao exame físico, como eritema, eritema perifolicular e descamação perifolicular; e ainda o aumento do recesso fronto-temporal (CHIANG *et al.*, 2010). Apesar de ser utilizado em vários estudos, não foi validado para a AFF especificamente e se baseia na semelhança histopatológica entre o LPP e AFF (SACEDA-CORRALO *et al.*, 2018).

Mais recentemente, foi proposto um escore específico para a AFF, conhecido como *Frontal Fibrosing Alopecia Severity Index* (FFASI), também com o objetivo de mensurar a severidade da doença e sua mudança ao longo do tempo. Esse índice se divide em 2 partes: FFASI A e B. No FFASI A, são utilizadas imagens clínicas de toda a linha de implantação dos cabelos, divididas em 4 sessões. A severidade da alopecia é graduada de 1 a 5, baseada no recesso fronto-temporal. Perda de cabelos fora da área de couro cabeludo - como supercílios, cílios, membros e flexural- são graduadas como “sem perda”, “perda parcial” e “perda total”; bem como outras características associadas (pápulas faciais, liquen planopilar, liquen plano cutâneo, de unhas ou mucosas) são definidas como presentes ou ausentes. O escore máximo obtido com essa avaliação é de 100. O FFASI B utiliza o mesmo formato, no entanto permite a utilização de medidas definidas de áreas específicas do couro cabeludo, levando ainda em consideração a inflamação e a densidade capilar (HOLMES *et al.*, 2016).

Em 2017, Saceda-Corralo e colaboradores propuseram um novo índice chamado *Frontal Fibrosing Alopecia Severity Score* (FFASS), alegando que o índice anterior apresentava algumas limitações, como o fato de que os autores avaliaram algumas características clínicas de acordo com seus critérios pessoais, sem adequada verificação de validade interna, bem como fato de que algumas características clínicas avaliadas não apresentarem uma relação clara com a atividade da AFF, como liquen plano de mucosa genital e liquen plano ungueal. O fato de 16 características clínicas serem avaliadas no FFASI também foi citado como empecilho, uma vez que se torna pouco prático para aplicação em consultório. Nesse contexto, o FFASS utiliza 8 características clínicas agrupadas em 02 categorias principais, que avaliam a extensão da alopecia e o grau de

inflamação. As características avaliadas foram o grau do recesso fronto-temporal (graduado de 1 a 5); grau da perda de supercílios (classificada como nenhuma, parcial ou total); severidade e extensão do eritema perifolicular e hiperqueratose; e severidade e frequência de prurido e dor associados com a AFF. A análise dessas características gera um escore que varia de 0 a 25, com escores mais elevados indicando maior severidade da doença. Esse estudo apresentou também algumas limitações, como o fato de as pacientes avaliadas para a validação do escore serem em sua totalidade mulheres caucasianas do sexo feminino de um único centro. O fato de as características de eritema e hiperqueratose folicular não terem sido avaliadas por meio de avaliação tricoscópica também foi apontado como uma limitação (SACEDA-CORRALO *et al.*, 2018).

Figura 6: Escala para cálculo do LPPAI.

Date of visit				
LPPAI (see below)				
SCALE: 0-3				
A Pruritus				
B Pain				
C Burning				
D Erythema				
E Perifollic erythema				
F Perifollicular scale				
Crusting				
Pustules				
Pull test: Anagen/Total (0=, 1=+)				
Spreading? no (0) ? (1) yes (2)				
Dimensions / Extent				
Loss follicular mark				
Tufting				
Telangiectasia				
Atrophy				
Pigment change				
Other skin, nail, mucous membrane				
<b>Labs</b>				
CBC				
AST/ALT/Alk Phos				
G6PD				
Eye exam				
BUN/CR				
Blood Pressure				
<b>Culture &amp; Sensitivities</b>				
<b>Treatment/ Comments</b>				
<b>Biopsy</b>				
<b>Photographs</b>				
<b>F/u visit:</b>				

$$\text{LPPAI (0-10)} = (A+B+C+D+E+F)/3 + 2.5(\text{pull test}) + 1.5(\text{spread}/2)$$

(Fonte: CHIANG *et al.*, 2010)

Figura 7: Escala para cálculo FFASI.

**NHS SCOTLAND**

### Frontal Fibrosing Alopecia Severity Index (FFASI)

	Grade 1 = < 1 cm	Grade 2 = 1-2.9 cm	Grade 3 = 3-4.9 cm	Grade 4 = 5-7.9 cm	Grade 5 = >8 cm

Date																					
Scalp margin	Grade: 1 - 5			No loss = Score 0			Grade 1 = Score 4			Grade 2 = Score 8			Grade 3 = Score 12			Grade 4 = Score 16			Grade 5 = Score 20		
Frontal Band:	Score 0 if not inflamed, normal density; Score 2 if inflamed or reduced density; Score 4 if inflamed and reduced density																				
Frontal																					
R lateral																					
L lateral																					
Posterior																					
Frontal Band																					
Total	/94	/94	/94	/94	/94	/94	/94	/94	/94	/94	/94	/94	/94	/94	/94	/94	/94	/94	/94	/94	/94
Other Hair loss	No loss Score 0			Partial loss Score 1			Complete loss Score 2														
eyebrow loss																					
eyelash loss																					
flexural loss (axillary, pubic)																					
upper limb hair loss																					
lower limb hair loss																					
Additional features	Absent Score 0			Present Score 1																	
typical scalp LPP																					
facial papules																					
cutaneous LP / LP variants																					
oral mucosal LP																					
genital mucosal LP																					
nail LP																					
Total	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16

**FFASI B**

Date	Measurement																				
Scalp margin	Frontal Band: Score 0 if not inflamed, normal density; Score 2 if inflamed or reduced density; Score 4 if inflamed and reduced density																				
Frontal																					
R lateral																					
L lateral																					
Occipital																					
Frontal Band																					
Total																					
Other Hair loss	No loss Score 0			Partial loss Score 1			Complete loss Score 2														
eyebrow loss																					
eyelash loss																					
flexural loss (axillary, pubic)																					
upper limb hair loss																					
lower limb hair loss																					
Additional features	Absent Score 0			Present Score 1																	
typical scalp LPP																					
facial papules																					
cutaneous LP / LP variants																					
oral mucosal LP																					
genital mucosal LP																					
nail LP																					
Total	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16	/16

**Definitions**

**Scalp Margins**

Frontal: Intertemporalis

R lateral: R mastoid to anterior R temporalis

L lateral: L mastoid to anterior L temporalis

Posterior: Intermastoid

(Fonte: HOLMES *et al.*, 2016).

CLINICAL SIGNS			
<b>1. HAIRLINE RECESSION</b> (measurement of band-like scarring area)			<b>PUNCTUATION</b>
Frontal (x2)	<1cm (1)		__ / 10
Temporal left	1-2.99cm (2)		__ / 5
	3-4.99cm (3)		
Temporal right	5-6.99cm (4)		__ / 5
	>7cm (5)		
<b>2. LOSS OF EYEBROWS</b>			
No (0) / Partial (0.5) / Total (1)			__ / 1
<b>EXTENT OF ALOPECIA SCORE</b>			<b>__ / 21</b>
<b>3. PERIFOLLICULAR INFLAMMATION</b>			
<b>A) SEVERITY</b>			
Erythema	No / Mild / Severe	0 / 0.1 / 0.2	__ / 0.2
Hyperkeratosis		0 / 0.5 / 1	__ / 1
<b>B) EXTENT</b> (along the frontotemporal hairline)			
Erythema	<25% / 25-75% / >75%	0 / 0.1 / 0.2	__ / 0.2
Hyperkeratosis		0 / 0.5 / 1	__ / 1
<b>ASSOCIATED SYMPTOMS</b>			
<b>1. PRURITUS</b>			
Severity	No (0)		__ / 0.2
	Mild / Occasional (0.1)		__ / 0.2
	Severe / Daily (0.2)		
Frequency			
<b>2. PAIN</b>			
Severity	No (0)		__ / 0.6
	Mild / Occasional (0.3)		__ / 0.6
Frequency	Severe / Daily (0.6)		
<b>GRADE OF INFLAMMATION SCORE</b>			<b>__ / 4</b>
<b>TOTAL FFASS SCORE</b>			<b>__ / 25</b>

### ***1.1.9 Inflamação e progressão da doença***

Recentemente um estudo de coorte prospectivo foi publicado por Sacedo-Corrado e col. com o objetivo de avaliar a associação de sinais de inflamação com a progressão da doença. Nesse estudo, foram analisadas 57 pacientes do sexo feminino em uso de dutasterida oral 0,5mg 3 vezes por semana, clobetasol tópico 2 vezes por semana e injeções de triancinolona 4-8 mg/ml a cada 6 meses. Essas pacientes foram avaliadas por meio do *Frontal Fibrosing Alopecia Severity Score* (FFASS) a cada 6 meses e por meio da documentação do eritema e descamação perifoliculares evidenciada pela tricoscopia. Foram consideradas pacientes sem progressão da doença aquelas que não apresentaram mudanças no escore FFASS relativo à extensão e foram consideradas pacientes sem inflamação evidente aquelas em que o escore FFASS relativo à inflamação se manteve abaixo de 1. O tempo médio de acompanhamento foi de 45,3 meses. Do total de pacientes avaliadas, 60% mantiveram estabilização da linha de implantação dos fios. Desse total, 77% apresentaram melhora dos sinais inflamatórios, mas a inflamação persistiu ainda em 24% das pacientes. Naquelas em que foi constatada a piora clínica com aumento do recesso fronto-temporal apesar do tratamento clínico, (40,4%), a inflamação persistiu em 70%, mas em 30% das pacientes avaliadas não foi observado aumento da inflamação. Esse estudo traz a reflexão de que nem sempre a presença de inflamação determina a progressão da doença. (SACEDA-CORRALO; PINDADO-ORTEGA; MORENO-ARRONES, 2020).

### ***1.1.10 Alopecias cicatriciais e qualidade de vida***

A perda de cabelo pode causar um importante impacto na qualidade de vida dos pacientes afetados, tão severo quanto o observado em pacientes com doenças crônicas. Em estudo realizado por Williamson e col., foi descrito que os pacientes com história de alopecia apresentaram níveis de *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) comparáveis aos da psoríase e dermatite atópica (8,3 contra 8,9 e 12,5, respectivamente) (WILLIAMSON; GONZALEZ; FINLAY, 2001). Uma vez que a aparência do couro cabeludo representa importante componente da autoimagem corporal, sua perda pode levar a alterações na autoestima e na qualidade de vida.

As alopecias cicatriciais, por sua vez, estão relacionadas à perda irreversível dos fios, com grande impacto associado. Em estudo realizado com pacientes com história de alopecias

cicatriciais, foram comparados questionários de qualidade de vida, como o DLQI, *Illness Perception Questionnaire e Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), com questionário relacionado à atividade da doença, LPPAI. Esse estudo demonstrou que a atividade da doença se correlacionou com níveis mais elevados na escala de HADS (CHIANG *et al.*, 2015).

### **1.1. 11 Tratamento**

A AFF é uma doença crônica e, muitas vezes, refratária, para a qual ainda não há um tratamento específico validado ou aprovado (IORIZZO; TOSTI, 2019). O fato de essa doença ser doença crônica implica, por vezes, tratamentos utilizados por longo um período de tempo. As opções terapêuticas existentes atualmente têm benefícios com evidências limitadas por relatos de caso e estudos de coorte (HO; SHAPIRO, 2019). Tal fato chama a atenção para a necessidade de se buscar estudos adicionais no intuito de desenvolver uma forma de tratamento eficaz com o mínimo de efeitos adversos.

Existem algumas opções terapêuticas, de ação local ou sistêmica, utilizadas no tratamento da AFF, com seus potenciais benefícios e dificuldades. A escolha do agente deve levar em consideração a área afetada, estágio da doença e grau de inflamação local, além das expectativas, características demográficas e comorbidades dos pacientes.

#### **1.1.11.1 Agentes locais**

Dentre os medicamentos de ação local utilizados no tratamento da AFF, existem os corticoides tópicos, inibidores tópicos da calcineurina e corticoides intralesionais, considerados como primeira linha no tratamento tópico da AFF e de outras formas de alopecias inflamatórias dos fios. (HO; SHAPIRO, 2019). Os tratamentos normalmente são utilizados preferencialmente em combinação, sendo menos frequente a monoterapia. Para estágios inflamatórios iniciais, corticoides tópicos são comumente prescritos, especialmente em caso de prurido associado (IORIZZO; TOSTI, 2019). A monoterapia com corticoides tópicos, no entanto, apresentou, na maioria dos casos, pouco sucesso (HO; SHAPIRO, 2019). O uso isolado de corticosteroides tópicos levanta ainda discussões a respeito dos seus efeitos adversos, como telangiectasias e atrofia local. A utilização de outros agentes tópicos como opções poupadoras de corticoides tem se mostrado vantajosa. Em estudo realizado por Heppt

e col., a combinação de propionato de clobetasol e valerato de betametasona com creme de pimecrolimus 1% aplicada diariamente permitiu a sensação subjetiva de melhora ou estabilização da doença em 39,6% (19/48) e 25% (12/48) dos pacientes, respectivamente, representando, segundo os autores, uma opção terapêutica promissora no tratamento de AFF (HEPPT *et al.*, 2018). Um estudo realizado por Strazulla e col. verificou ainda que pacientes tratados com tacrolimus 0,3% tinham maiores chances de estabilização da doença em 3 meses do que pacientes que utilizavam propionato de clobetasol ou dipropionato de betametasona (STRAZZULLA *et al.*, 2018).

O uso intralesional de corticoides também tem sido referido como uma opção terapêutica eficaz tanto no tratamento da AFF de couro cabeludo e supercílios (HO; SHAPIRO, 2019). Banka e colaboradores observaram em um estudo retrospectivo que todos os pacientes apresentaram estabilização do quadro clínico após 4-5 injeções de triancinolona acetonida 2,5 mg/ml em região frontal e frontoparietal de implantação dos fios. (BANKA *et al.*, 2014) Infiltração de triancinolona acetonida na dose de 10 mg/ml também foram utilizadas em supercílios de 10 pacientes com perda parcial e uma paciente com perda total dos fios em um total de 0,125 ml por supercílio. Todas as pacientes com perda parcial dos fios experimentaram algum grau de crescimento nas consultas de acompanhamento após 3 e 6 meses, enquanto a paciente com perda total dos supercílios não apresentou crescimento dos fios após a primeira sessão, não prosseguindo com o tratamento (DONOVA *et al.*, 2010).

#### *1.1.11.2. Agentes sistêmicos*

Os agentes sistêmicos são frequentemente utilizados no tratamento da AFF. Eles podem ser divididos em agentes anti-inflamatórios orais, inibidores da enzima 5-alfa-redutase (5AR), agonista PPAR-gama, agentes imunossupressores orais e outros tratamentos.

##### *1.1.11.2.1 Agentes anti-iftamatórios orais*

A hidroxicloroquina e antibióticos do grupo das tetraciclinas são fármacos utilizados no tratamento da AFF e LPP devido a suas propriedades anti-inflamatórias.

A hidroxicloroquina é um antimalárico que tem sido usado no tratamento de várias doenças dermatológicas, como lúpus eritematoso, porfiria cutânea tarda e erupção polimorfa à luz (KALIA; DUTZ, 2007). Em um estudo retrospectivo realizado por Chiang e col., foi visto que pacientes com o diagnóstico de LPP e/ ou AFF tratados com hidroxicloroquina

apresentaram uma redução significativa do LPPAI, com redução de sinais e sintomas em 69% dos pacientes após 6 meses de uso e em 83% dos pacientes após 12 meses de uso (CHIANG *et al.*, 2010). É importante citar que a retinopatia é o principal efeito colateral potencial da hidroxicloroquina. Para preveni-lo, é importante que a dose não exceda 5 mg/kg/dia e que o exame oftalmológico seja feito de rotina (MARMOR *et al.*, 2016). Outros efeitos colaterais que devem ser citados são manifestações gastrintestinais, como náuseas e vômitos, dor abdominal, diarreia (IORIZZO; TOSTI, 2019; CHIANG *et al.* 2010); manifestações neuromusculares, como cefaleia, mialgia e fadiga (CHIANG *et al.*, 2010), além de manifestações cutâneas, como *rash* (IORIZZO; TOSTI, 2019) e pigmentação cinza azulada difusa, reversível após a cessação da terapia. A dosagem de glicose 6-fosfato-desidrogenase (G6PD) também pode ser solicitada, pois em pacientes com essa deficiência há maior risco de hemólise grave (CHIANG *et al.*, 2010).

O uso de tetraciclina, por sua vez, apresenta poucos estudos relacionados (LADIZINSKI *et al.*, 2013). Em estudo retrospectivo realizado por Samrao e col., os pacientes que foram tratados com doxiciclina por um período médio de 18 meses apresentaram redução de sinais e sintomas em 50% dos casos, após 6 meses (SAMRAO; CHEW; PRICE, 2010). De acordo com revisão realizada por Ho e Shapiro, as respostas a essa classe de medicamentos têm se mostrado inconsistentes (HO; SHAPIRO, 2019).

#### 1.1.11.2.2 Inibidores da enzima 5-alfa-redutase

As drogas inibidoras de 5-alfa-redutase (5AR) apresentam propriedades anti-androgênicas, atuando na inibição da conversão de testosterona em dihidrotestosterona (DHT) mediada por essa enzima, sendo, portanto, utilizadas no tratamento da hiperplasia prostática benigna e da alopecia androgenética (MACHADO; VIEIRA; SANTAMARIA, 2018). A finasterida é inibidor da 5-alfa-redutase tipo II e a dutasterida é um inibidor de 5-alfa-redutase tipo I e II, sendo 3 vezes mais potente em inibir a 5AR tipo I e 100 vezes mais potente em inibir a 5AR tipo II (DRAKE *et al.*, 1999).

Essas drogas têm sido utilizadas no tratamento da AFF, com resultados benéficos associados (HO; SHAPIRO, 2019). Em estudo multicêntrico retrospectivo realizado por Vañó-Galván, 102 pacientes foram tratados com finasterida em doses entre 2,5 e 5mg diariamente, enquanto 18 pacientes foram tratados com dutasterida 0,5mg semanalmente. No grupo que usou finasterida como monoterapia ou em combinação com outras drogas houve estabilização em 53% e melhora da doença em 47%; ao passo que os pacientes que utilizaram

dutasterida isoladamente ou terapia combinada demonstraram estabilização da doença em 56% dos casos e melhora da doença em 44,4% dos casos (VAÑÓ-GALVÁN *et al.*, 2014). Georgala e colaboradores realizaram estudo de 13 pacientes submetidas a tratamento diário com dutasterida 0,5 mg oral diariamente por 12 meses, sendo avaliadas mensalmente e após 12 e 18 meses do início do tratamento. Após 12 meses, 46,1% das pacientes mostraram estabilização da doença, enquanto 15,3% mostraram melhora clínica, com crescimento dos fios, sem piora clínica verificada 18 meses após o início do tratamento (GEORGALA *et al.*, 2009). Em estudo de revisão realizado por Murad e col. incluindo 14 publicações sobre o uso de inibidores de 5AR no tratamento da AFF, os autores concluíram que os pacientes tratados normalmente atingem em alguns casos a estabilidade da doença ou redução da taxa de progressão. Os autores comentam sobre a necessidade de estudo controlado, duplo-cego, randomizado para fornecer melhor evidência para o tratamento da AFF. (MURAD; BERGFELD, 2018) Um estudo observacional publicado em 2020, que incluiu 224 pacientes, observou estabilização na taxa de progressão de recesso frontal e temporal direito e esquerdo após uma média de 24 meses de 62%, 64% e 62% no grupo que utilizou dutasterida. O grupo que fez uso de outras terapias sistêmicas apresentou uma taxa de estabilização na progressão do aumento dessas medidas de 60%, 35% e 35%, enquanto o grupo que não fez uso de terapias sistêmicas evidenciou um percentual de estabilização de 30%, 41% e 38%, respectivamente. Esse mesmo estudo evidenciou ainda que a estabilização demonstrou associação significativa com o aumento da dose de dutasterida (PINDADO-ORTEGA *et al.*, 2021).

É importante ainda atentar para o perfil de efeitos colaterais que pode estar associado ao uso dessa classe de drogas, sendo o seu uso limitado pelo potencial de teratogenicidade em mulheres em idade fértil (IORIZZO; TOSTI, 2019), bem como efeitos de ordem sexual, como alteração da libido, disfunção erétil e anormalidades no esperma ejaculado (MACHADO *et al.*, 2010). O risco de desenvolvimento ou recidiva de câncer de mama, especialmente em mulheres com história pessoal ou familiar dessa doença tratadas com inibidores da 5AR, também deve ser levado em consideração (PINDADO-ORTEGA *et al.*, 2021). Até o momento, no entanto, ainda não há evidências de associação estabelecida entre o uso dessa classe de drogas e o aumento do risco de câncer de mama feminino ou masculino (ROZNER *et al.*, 2019).

A persistência de efeitos adversos, a despeito da suspensão da finasterida é descrita como síndrome pós-finasterida. Entre os sintomas mais frequentemente relacionados a essa síndrome, podemos citar redução da libido, disfunção erétil, disfunção do tamanho peniano,

ginecomastia, ressecamento cutâneo, atrofia muscular e depressão (REZENDE; DIAS; TRUEB, 2018). A existência dessa síndrome é, no entanto, questionada por alguns autores, que alegam que os efeitos adversos persistentes foram observados em estudos de baixa qualidade e, em alguns casos, com viés de seleção, havendo ainda a necessidade de realização de estudos prospectivos e de alta qualidade para estabelecer a real incidência desse problema (FERTIG *et al.*, 2017). De todo modo, faz-se necessário selecionar de maneira cuidadosa os pacientes que utilizarão essa medicação.

#### *1.1.11.2.3 Drogas agonistas de PPAR-gama*

Uma vez que a redução de PPAR-gama também tem sido implicada, ainda que de maneira incerta, na inflamação relacionada à etiopatogenia AFF, a droga agonista de PPAR-gama pioglitazona também tem sido apontada como possível opção terapêutica no tratamento da AFF/LPP. Em estudo retrospectivo realizado por Mesinkovska e colaboradores foram analisadas 22 pacientes com LPP que receberam pioglitazona 15mg/dia. Essas pacientes se mostraram refratárias a outras terapias realizadas previamente. O tratamento com pioglitazona foi eficaz na redução dos sintomas, inflamação e progressão da doença em 72,7% dos casos, enquanto crescimento de novos fios pôde ser observado em 27,3% das pacientes (MESINKOVSKA *et al.*, 2015). Seus efeitos adversos incluem insuficiência cardíaca, além de aumento do risco de câncer de bexiga, próstata e pâncreas. O ganho de peso e edema de membros inferiores também podem ocorrer, podendo levar a descontinuação da mesma (IORIZZO; TOSTI, 2019).

#### *1.1.11.2.4 Outros agentes imunossupressores*

O uso de outros agentes imunossupressores orais mais potentes tem sido reservado para casos de doença refratária. Os resultados são variados e não há muitos relatos.

O uso de corticoide oral foi observado em estudo realizado por Kossard e colaboradores. Nesse trabalho, foi relatado que a administração de prednisona oral 25 e 50mg/dia durante 1 mês reduziu temporariamente a queda em pacientes que estavam apresentando queda rápida dos fios, porém não reduziu a queda naqueles pacientes que estavam progredindo de maneira lenta (KOSSARD; LEE; WILKINSON, 1997).

O micofenolato de mofetila foi utilizado em estudo retrospectivo realizado por Samrao e colaboradores, onde 60% dos pacientes apresentaram resposta ao tratamento. Desses, 33% e 67% atingiram resposta total e parcial, respectivamente (SAMRAO; CHEW; PRICE, 2010).

De acordo com a revisão realizada por Ho e Shapiro, estudos com maiores amostras são necessários para avaliar adequadamente o papel da imunoterapia (HO; SHAPIRO, 2019).

#### 1.1.11.2.5 Retinóides orais

O uso de retinóides orais também sido descrito no tratamento da AFF. Em estudo retrospectivo publicado por Rakowska e colaboradores, foram analisadas 54 pacientes do sexo feminino com o diagnóstico de AFF. Nesse estudo, 40 pacientes receberam tratamento com retinóides orais – 29 fizeram uso de isotretinoína 20mg/dia, 11 utilizaram acitretina 20mg/dia – enquanto 14 fizeram uso diário de finasterida 5mg/dia. Foi observado que 72% dos pacientes em uso de isotretinoína e 73% dos pacientes em uso de acitretina apresentaram parada na progressão da doença após 12 meses de tratamento, em comparação com 43% dos pacientes que estavam utilizando finasterida (RAKOWSKA *et al.*, 2017).

O uso de isotretinoína é descrito também no tratamento de pápulas faciais relacionadas à AFF. Pirmez e col. observaram o desaparecimento completo ou quase total de pápulas faciais, com redução em número e tamanho, após 3 meses de tratamento com Isotretinoína iniciada na dose de 20mg/ dia, posteriormente sendo aumentada até 40 mg/dia. A redução de pápulas faciais se deve à atrofia das glândulas sebáceas, provavelmente envolvidas na formação de pápulas faciais em associação à alteração de fibras elásticas, como já citado anteriormente (PIRMEZ *et al.*, 2018; PIRMEZ *et al.*, 2017).

O mecanismo exato de ação de retinóides em alopecias cicatriciais não é completamente conhecido, mas supõe-se que tenha ação anti-inflamatória, além de contribuir para normalizar a expressão antigênica dos queratinócitos do folículo piloso (IORIZZO; TOSTI, 2019).

Os efeitos adversos dessa classe de drogas se relacionam principalmente ao potencial de teratogenicidade, além de efeitos cutâneos (especialmente ressecamento de pele e mucosas), extra-cutâneos (cefaleia, ceratite) e laboratoriais (aumento de níveis lipídicos, enzimas hepáticas e creatinofosfoquinase (CPK)) (BETTOLI *et al.*, 2019). Deve-se, portanto, atentar para o uso dessa classe de drogas em mulheres em idade fértil e manter acompanhamento laboratorial de rotina.

#### *1.1.11.2.6 Naltrexone*

Naltrexone é um antagonista opioide, cujo uso, em baixas doses, vem sendo estudado no contexto do tratamento e prevenção de doenças autoimunes, neurológicas e virais relacionadas ao comprometimento da imunidade (BROWN; PANKSEPP, 2009). Nesse contexto, Strazzulla e colaboradores realizaram estudo retrospectivo de 4 pacientes com o diagnóstico de LPP que fizeram uso de Naltrexona 3 mg/dia em associação com pioglitazona 15 mg/dia. A medicação se mostrou benéfica em todos os pacientes estudados, que relataram redução de prurido, redução de inflamação em couro cabeludo e da progressão da doença após 1 mês de tratamento (STRAZZULLA *et al.*, 2017; HO; SHAPIRO, 2019). Dor abdominal, náusea, cefaleia e ansiedade são possíveis efeitos adversos (IORIZZO; TOSTI, 2019).

#### *1.1.11.2.7 Inibidores da janus-quinase (JAK)*

As drogas inibidoras da JAK, especialmente o tofacitinib, têm sido estudadas no contexto de alopecias não-cicatriciais, como a alopecia areata, com bons resultados (KENNEDY *et al.* 2016). Suspeita-se de que a via inflamatória desencadeada pela JAK leva a aumento da sinalização de interferon gama (IFN-gama), com aumento de infiltração local de células T. Nesse contexto, a droga inibidora pan-JAK tofacitinib passou a ser estudada também no contexto de outras doenças imunomediadas, como o LPP/AFF. Em estudo realizado por Yang e col., 10 pacientes com o diagnóstico de LPP receberam tofacitinib oral 5mg 2-3x/dia por um período variável de 2-19 meses. Alguns pacientes receberam outras medicações, como hidroxicloroquina, triancinolona intralesional e tacrolimus tópico. Foi observada melhora clínica em 8 pacientes que receberam tofacitinib (4 em monoterapia e 4 como terapia adjuvante). Para afirmar a real relevância dos inibidores de JAK no tratamento da LPP/AFF são necessários estudos adicionais (YANG *et al.*, 2018).

#### *1.1.11.2.8 Minoxidil oral*

O uso de minoxidil tópico para o tratamento de diversos tipos de doenças capilares já é bastante difundido. Apesar de seu mecanismo de ação ainda não ter sido completamente compreendido, seu efeito vasodilatador, com aumento da entrega de fatores de crescimento e oxigênio, prolongamento de fase anágena com encurtamento de fase telógena, além de efeito imunomodulatório, por meio da modulação de concanavalina A, intermediária na ativação de linfócitos T, também sugere possíveis benefícios em vários tipos de alopecias, incluindo as de origem autoimune. Seu uso oral se mostrou inicialmente pouco conveniente, especialmente devido ao perfil de efeitos adversos dose-dependentes - como hipertricose, hipotensão, edema periférico - e custo. Seu uso em baixas doses, no entanto, mostrou eficácia e segurança, minimizando as principais limitações até então observadas. Seu uso já foi descrito em condições como alopecia areata, eflúvio telógeno crônico, alopecia areata, liquen planopilar, moniletrix e alopecia permanente induzida por quimioterapia (VILLANI *et al.*, 2021).

Foi descrito ainda um caso de uso de minoxidil oral em paciente de 46 anos do sexo feminino, pré-menopausada e com histórico de artrite reumatoide, que passou a apresentar alopecia cicatricial em região temporal bilateral, confirmada alopecia frontal fibrosante após biópsia. A paciente já estava fazendo uso de hidroxicloroquina e metotrexato, porém apenas conseguiu estabilização do quadro após início de minoxidil 1 mg/dia e dutasterida 0,1 mg/dia. (CRANWELL; SINCLAIR, 2016).

Recentemente, foram descritos casos de crescimento parcial ou completo de supercílios em 7 pacientes com o diagnóstico de alopecia frontal fibrosante que apresentavam perda capilar inferior a 50% nessa região após 6 meses de tratamento apenas com minoxidil oral (doses iniciais de 0,25 mg a 1,25 mg, posteriormente aumentadas para 1,25 mg a 2,5 mg) (PIRMEZ; ABRAHAM, 2020), o que sugere possível benefício dessa medicação no tratamento da AFF.

#### *1.1.11.2.9 Transplante capilar*

Uma vez que a AFF se trata de um tipo de alopecia cicatricial, em que se pressupõe a perda irreversível dos fios, os tratamentos disponíveis normalmente buscam a estabilização da doença, com a redução da inflamação associada. Os pacientes, no entanto, por vezes desejam a reconstrução da linha de implantação dos fios, optando por transplante capilar.

Em estudo multicêntrico realizado por Vañó-Galván e col. com 51 pacientes com diagnóstico confirmado de AFF submetidas a transplante capilar, com pelo menos 2 anos de acompanhamento após o transplante, foi observada uma queda na sobrevivência do enxerto independentemente do tempo de remissão clínica. Todas as pacientes foram avaliadas clinicamente e por meio da tricoscopia, tendo como tempo médio de 15 meses de estabilização da doença. Todas as pacientes receberam tratamento medicamentoso para AFF após o transplante. O que se observou foi que a média da taxa de sobrevivência do enxerto, após 1, 2,3 e 4 anos de seguimento foi de 87%, 71%, 60% e 41%, respectivamente (VAÑÓ-GALVÁN *et al.*, 2019).

Conclui-se que o transplante capilar pode ser utilizado em pacientes com AFF, sobretudo em pacientes que desejam melhorar o aspecto de áreas localizadas. Deve-se, no entanto, explicar para o paciente que o resultado tende a ser temporário, ajustando as suas expectativas.

## **1.2 Indução percutânea de colágeno por agulhas**

A indução percutânea de colágeno por agulhas (IPCA), também chamada de microagulhamento, consiste em uma técnica minimamente invasiva que envolve a puntura repetitiva da pele com pequenas microagulhas e tem sido indicada para o tratamento de algumas condições dermatológicas.

Em 1995, Orentreich se utilizou pela primeira vez de agulhas para o tratamento de uma condição de pele. A técnica, utilizada para o tratamento de cicatrizes deprimidas e rugas naquela ocasião, foi denominada de subincisão (ORENTREICH; ORENTREICH, 1995). Da mesma forma, Camirand e Doucet descreveram técnica de tratamento de cicatrizes com aparelhos utilizados na época para a realização de tatuagens. Essa técnica tinha como objetivo realizar abrasão por agulhas dessas cicatrizes (CAMIRAND; DOUCET, 1997). Em todas essas tentativas do uso de agulha para tratamento de cicatrizes, o objetivo principal consistia em “romper” o colágeno dérmico envolvido na formação das cicatrizes, desencadeando uma resposta inflamatória e conseqüente remodelamento dérmico e alteração no aspecto estético geral da pele (HOU *et al.*, 2017).

Nesse contexto, Fernandes desenvolveu a técnica que chamou de indução percutânea de colágeno, com o desenvolvimento de um aparelho semelhante ao utilizado na atualidade, com pequenas agulhas acopladas, (FERNANDES, 2005) criando as bases teóricas e práticas

do processo amplamente utilizado na prática clínica dermatológica, conhecido como IPCA ou microagulhamento.

### *1.2.1 Mecanismos de ação*

De acordo com o estudo realizado por Fernandes, o processo de produção de fatores de crescimento e infiltração de fibroblastos secundários à injúria traumática desencadeada pela penetração das microagulhas leva à ruptura das fibras de colágeno danificadas, com a formação direcionada de novas fibras de colágeno e de elastina (FERNANDES, 2005). Segundo o autor, para entender como o microagulhamento funciona na indução da produção de colágeno, há a necessidade de se compreender o processo de cicatrização das feridas, que se dá em 3 fases.

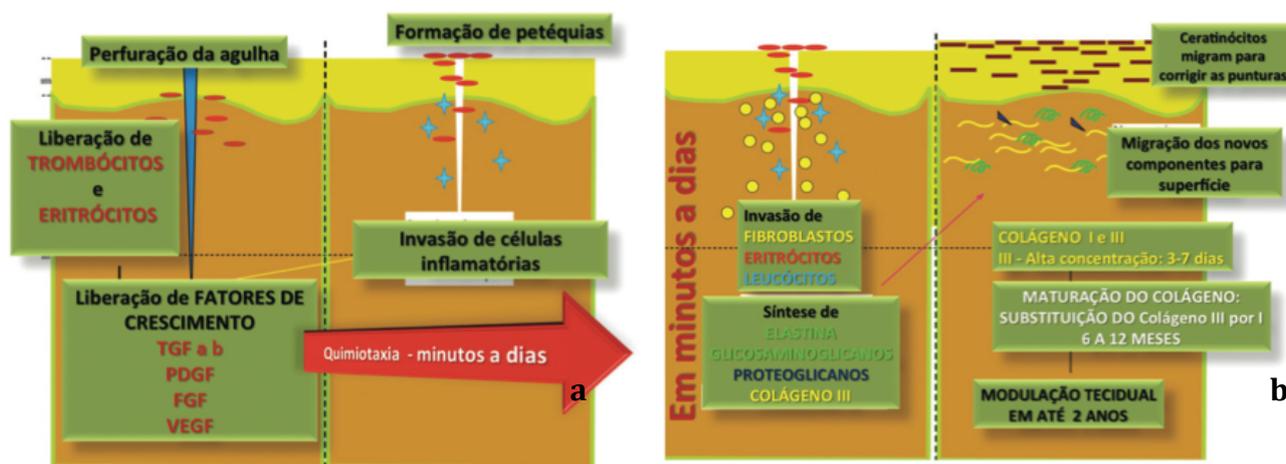
Na fase inicial, inflamatória, desencadeada pela injúria inicial, com ruptura da pele e vasos sanguíneos, há a liberação de plaquetas, responsáveis pela coagulação e liberação de fatores quimiotáticos, levando ao recrutamento de plaquetas, leucócitos, especialmente neutrófilos, e fibroblastos. Os neutrófilos agem removendo debris celulares e possuem ação bactericida e, juntamente com as plaquetas, são reponsáveis pela produção de fatores de crescimento, tais como fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fatores de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fatores de transformação do crescimento alfa e beta (TGFalfa e beta), proteína III ativadora do tecido conjuntivo e fator de crescimento do tecido conjuntivo (FERNANDES, 2005; LIMA; LIMA; TAKANO, 2013). Esses fatores em conjunto promovem a proliferação de fibroblastos e vasos sanguíneos, com consequente estímulo à neoformação de colágeno.

A fase II é chamada de fase de cicatrização e é marcada pela proliferação tecidual, tendo início cerca de 5 dias e durando por volta de 8 semanas. Nessa fase, os neutrófilos são substituídos por monócitos, que se convertem em macrófagos e são responsáveis pela produção de fatores de crescimento, como PDGF, fator de crescimento de fibroblastos e TGF-alfa e TGF-beta, os quais estimulam a migração e proliferação de fibroblastos, bem como a produção de componentes da matriz extracelular, como proteoglicanas, glicosaminoglicanas e colágeno tipo III. A angiogênese também ocorre nesse período e é estimulada principalmente pela anoxia, TGF-beta e fator de crescimento dos fibroblastos (FERNANDES, 2005; LIMA; LIMA; TAKANO, 2013).

Na fase 3 ou de maturação, ocorre o processo de remodelamento dos tecidos, continuando por meses após a injúria e sendo desempenhado especialmente pelos

fibroblastos. Nessa fase, TGF-beta desempenham papel importante na formação da matriz e o colágeno tipo III, localizado logo abaixo da membrana basal, é gradualmente substituído pelo colágeno tipo I (FERNANDES, 2005; LIMA; LIMA; TAKANO, 2013).

Figura 9: Fases do processo de cicatrização após microagulhamento. a: Fase de injúria. b: Fases de cicatrização e maturação



Fonte: LIMA *et al.*, 2013.

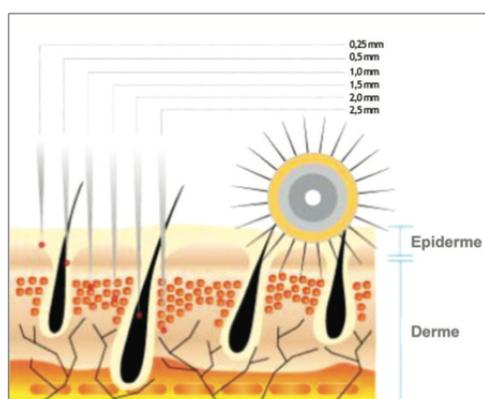
### 1.2.2 Aspectos técnicos

A técnica de IPCA ou microagulhamento é realizada por meio de um aparelho chamado *dermaroller*, que consiste em um dispositivo semelhante a um rolo feito de polietileno e apresenta microagulhas estéreis de aço inoxidável alinhadas de maneira simétrica, totalizando 190 unidades em média. O comprimento das agulhas é variável de acordo com o modelo e com o grau de injúria desejada, podendo ser de 0,25-2,5 mm. O procedimento de microagulhamento é operador-dependente, portanto, para garantir os resultados desejados, a técnica deve ser aplicada de maneira correta. Para evitar trauma desnecessário em estruturas anatômicas mais profundas, deve ser aplicada uma pressão máxima de até 6N, gerando um padrão uniforme de petéquias na área em questão. Para isso, costumam ser necessárias entre 10-15 passadas em uma mesma direção, bem como pelo menos 4 cruzamentos das áreas de rolagem. Acredita-se que é possível provocar dano de 250-300 micropunturas/cm<sup>2</sup> com 15 passadas (LIMA; LIMA; TAKANO, 2013).

Como citado anteriormente, o comprimento de agulhas utilizado determina o grau de injúria e é definido pelo objetivo desejado pelo médico assistente. É importante levar em consideração ainda que em torno de 70% do comprimento da agulha penetra na pele durante a passagem do aparelho.

As injúrias leves são preconizadas quando se deseja melhora de textura e brilho da pele, bem como na aparência de rugas mais finas e para entrega de drogas. Para isso, utiliza-se agulhas de comprimento de 0,25 e 0,5 mm. Para as injúrias moderadas, utiliza-se agulhas entre 1,0 e 1,5 mm. Elas são mais utilizadas para melhora da flacidez cutânea, rejuvenescimento global. As cicatrizes de acne, especialmente as distensíveis, e estrias necessitam de injúria profunda para se chegar a resultados satisfatórios, sendo utilizadas, para esse fim, agulhas de 2,0 e 2,5 mm (LIMA; LIMA; TAKANO, 2013).

Figura 10: Relação entre tamanho da agulha e penetração na pele.



Fonte: (LIMA *et al.*, 2013).

### ***1.2.3 Microagulhamento e aplicações dermatológicas***

Como citado anteriormente, a técnica de microagulhamento promove produção de colágeno e elastina sem promover dano considerável à epiderme, sendo um método alternativo de tratamento para várias condições dermatológicas, tais como:

- Cicatrizes: Estudo realizado por El-Domyati e col. em 10 pacientes com cicatrizes atróficas secundárias a acne verificou por meio de biópsia aumento estatisticamente significativo de colágeno tipo I, III e VII bem como uma percepção de melhora de 51-

60% dos pacientes na aparência da cicatriz após 6 sessões realizadas em um período de 3 meses (EL-DOMYATI *et al.*, 2015). A comparação com outras tecnologias utilizadas no tratamento de cicatrizes também mostrou que IPCA é um método eficaz para o tratamento dessa condição. Estudo realizado por Cachafeiro e col. comparou o uso de laser de erbium fracionado não-ablativo com o microagulhamento com *dermaroller* com agulhas de 2,0 mm em 46 pacientes com cicatrizes de acne atróficas, com a realização de 3 sessões mensais em cada grupo. O grau de melhora a partir da percepção dos pacientes após o tratamento definido por uma escala de 0 a 10 foi percebido com uma média de 7,65 no grupo submetido a microagulhamento e 7,95 no grupo que submetido a tratamento com laser. Os dois grupos demonstraram melhora ainda no período de 2 e 6 meses pós-tratamento, sem diferença estatística entre eles (CACHAFEIRO *et al.*, 2016).

- Doenças pigmentares: Em estudo realizado por Lima, foram avaliados 22 pacientes com história de melasma recalcitrante. Esses pacientes foram submetidos a sessão de microagulhamento com roller de 1,5mm, seguidos da administração noturna de fórmula despigmentante composta por tretinoína 0,05%, hidroquinona 4% e fluocinolona acetona 1%, além de protetor solar com base FPS 60 24 horas após o tratamento e nos dias seguintes. Após 30 dias, nova sessão de microagulhamento foi realizada. Todos os pacientes avaliados se disseram satisfeitos com o tratamento. Onze pacientes apresentaram resultado mantido após 24 meses de realização da primeira sessão (LIMA, 2015).
- Rejuvenescimento cutâneo: IPCA tem apresentado bons resultados no que diz respeito a rejuvenescimento cutâneo e melhora da aparência de ríntides (HOU *et al.*, 2017). Em estudo realizado com 10 mulheres de 50-65 anos, a realização de 2 sessões de microagulhamento com 8 semanas de intervalo entre elas, em ríntides de lábio superior, demonstrou uma redução média de 2.3 vezes na severidade das ríntides utilizando escala *Wrinkle Severity Rating Scale* (HOU *et al.*, 2017; FIBBROCINI *et al.*, 2012).
- *Drug delivery*: A passagem das microagulhas durante o procedimento de microagulhamento contribui para a formação de pequenos poros, os quais podem facilitar a entrega transdérmica de drogas. Li e col. desenvolveram estudo para investigar a facilitação de penetração transdérmica de drogas após microagulhamento, bem como qual seria a melhor sequência de aplicação (ex: droga- *dermaroller*; *dermaroller* – droga ou droga-*dermaroller*-droga). Para isso, foi utilizada pele de porco e o corante lipofílico rodamina, como modelo de droga a ser utilizado, e

*dermaroller* com agulhas de comprimento de 1,5mm. A profundidade da penetração foi avaliada por meio de sensor de imagem e programa de análise de imagens. A comparação entre o grupo que foi submetido a microagulhamento e o grupo controle evidenciou maior penetração do corante no primeiro grupo, bem como uma maior eficiência da sequência de aplicação do método combinado “droga-*dermaroller*-droga” em relação aos demais métodos analisados (LI *et al.*, 2012).

#### **1.2.4 Microagulhamento e seu uso em diferentes tipos de alopecia**

Seguindo o mesmo princípio do uso de microagulhamento para outras doenças dermatológicas, pensou-se em seu uso no tratamento de diferentes tipos de alopecia. Foi demonstrado que o microagulhamento, por meio da reação de cicatrização desencadeada pelos pequenos traumas provocados pela passagem do *dermaroller*, pode atuar no aumento do crescimento capilar por meio da liberação de fatores de crescimento previamente citados, como os fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF) e fatores de crescimento da epiderme, levando à ativação do *bulge* capilar. O aumento da expressão de proteínas Wnt, especialmente Wnt3a e Wnt10b também parece ser importante no estímulo das células-tronco e consequente crescimento capilar (FERTIG *et al.*, 2018).

A maior parte dos estudos envolvendo microagulhamento e alopecias se refere a alopecia androgenética (AAG). Resultados terapêuticos favoráveis já foram descritos, especialmente se há a utilização de tratamento tópico combinado com minoxidil. Em estudo randomizado realizado por Dhurat e col., 100 pacientes do sexo masculino com história de AAG leve a moderada foram divididos em 2 grupos. Em um grupo, foram realizadas sessões semanais de microagulhamento, seguidas da aplicação diária de minoxidil 5% loção 2x/dia iniciada após 24 horas do procedimento, enquanto no outro grupo foram realizadas apenas as aplicações de minoxidil 5% 2x/dia. O aparelho utilizado foi um *dermaroller* com agulhas de 1,5 mm de comprimento e foi aplicado em 3 direções até o surgimento de eritema leve, definido como *endpoint* desejado. Para avaliação de resposta, os critérios utilizados foram a mudança na linha de base de contagem dos cabelos após 12 semanas, percepção do paciente após 12 semanas e percepção do avaliador-cego após 12 semanas. Verificou-se que o grupo que fez uso de microagulhamento em associação com minoxidil apresentou média de mudança na contagem dos fios significativamente maior em relação ao grupo que fez uso isolado de minoxidil (91,4 vs 22,2). Da mesma forma, na avaliação do investigador, 40 pacientes apresentaram um aumento de 2 a 3 pontos em escala visual de 7 pontos, enquanto

nenhum paciente no grupo minoxidil apresentou resposta semelhante. Na avaliação dos pacientes, por sua vez, 82% dos pacientes do grupo em que foi realizado o microagulhamento apresentaram melhora superior a 50%, o que ocorreu com apenas 4,5% dos pacientes em uso isolado de minoxidil (DHURAT *et al.*, 2013). Em outro estudo, Dhurat evidenciou ainda boa resposta ao microagulhamento em 4 pacientes que vinham fazendo uso de minoxidil 5% e finasterida por um período de 2 a 5 anos sem resposta significativa. As sessões foram realizadas em um espaço de tempo de 6 meses e realizadas semanalmente por 4 semanas, seguidas de 11 sessões realizadas em um intervalo de tempo de 2 semanas. A avaliação também foi realizada a partir de escala visual de 7 pontos por avaliadores, que estabeleceram que 50% dos pacientes atingiram um total de 6 pontos, enquanto 50% totalizaram 7 pontos na avaliação. O grau de satisfação dos pacientes foi descrito como superior a 75% por 3 pacientes e superior a 50% por 1 paciente (DHURAT; MATHAPATI, 2015).

Na alopecia areata (AA), um outro tipo de alopecia não cicatricial de origem autoimune, também foram propostas tentativas de tratamento com microagulhamento, com descrição de resultados satisfatórios. Em estudo realizado por Chandrashekar e col., 2 pacientes com história de alopecia não cicatricial em placas há 1 ano e 6 meses, refratários a tratamento com minoxidil 5% loção e injeções com triancinolona intralesional foram submetidos a microagulhamento. Foram realizadas 3 sessões utilizando *dermaroller* com 1,5 mm de comprimento em cada paciente com intervalo de 3 semanas entre as aplicações e foi realizada aplicação intralesional de triancinolona acetonida (10 mg/ml – 0,1 ml) em 2 momentos: antes e depois do procedimento com *dermaroller*. Ambos os pacientes apresentaram crescimento capilar 3 semanas após a realização de microagulhamento, com resultados mantidos após 3 meses de seguimento (CHANDRASHEKAR; YEPURI; MYSORE, 2014).

Apesar dos resultados promissores de uma maior penetração de corticoides intralesionais facilitada pelo uso de agulhas, ainda não há evidências suficientes para concluir que o microagulhamento é eficaz na alopecia areata (FERTIG *et al.*, 2018).

Embora não represente uma prática frequente, já há descrição do uso do microagulhamento como opção terapêutica para alopecia de padrão cicatricial. El-Fakahany e col. descreveram o caso de 3 pacientes tratados com a técnica de microagulhamento associado a plasma rico em plaquetas. Os pacientes tratados apresentavam alopecia cicatricial, alopecia de tração e alopecia areata. Foram realizadas 20 sessões com intervalos de 2 semanas entre elas, e os três casos apresentaram melhora clínica importante, avaliada por meio de escalas do

grau de satisfação dos pacientes ao final de cada sessão e por opinião de dermatologista-avaliador cego (EL-FAKAHANY; RAOUF; MEDHAT, 2016).

Não existem, até o momento, estudos clínicos publicados com uso do IPCA para tratamento da AFF.

### ***1.2.5 Perfil de segurança do microagulhamento***

O microagulhamento é um procedimento que apresenta baixo perfil de efeitos adversos. A maior parte dos efeitos ocorre após o procedimento, sendo o eritema e a dor durante o procedimento os efeitos adversos mais comuns (HOU *et al.*, 2018).

O surgimento temporário de edema, sangramento e exsudação podem ocorrer após o procedimento. O aparecimento de equimoses e hematomas também é esperado, especialmente quando o procedimento é realizado sobre áreas de proeminência óssea (HARRIS; NAIDOO; MURRELL, 2015).

Outros efeitos adversos descritos incluem o desenvolvimento de acne e a formação de milia (HARRIS; NAIDOO; MURRELL, 2015) bem como desenvolvimento de infecções por herpes simplex (HSV) também já foi descrito em pacientes após microagulhamento (AUST *et al.*, 2008).

A hiperpigmentação e o desenvolvimento de cicatrizes em “trilhos de trem” também já foram relatados. Em estudo realizado por Dogra e col. em 36 pacientes com cicatrizes atróficas pós-acne, as principais complicações relatadas foram hiperpigmentação em 5 pacientes e desenvolvimento de cicatrizes em trilho de trem em 2 pacientes. No estudo em questão, todas as pacientes avaliadas apresentavam fototipo IV ou V (DOGRA; YADAV; SARANGAL, 2014).

Foi descrito ainda o surgimento de reação sistêmica associada ao tratamento com microagulhamento em duas irmãs. Ambas referiram desenvolvimento de linfadenopatia cervical 24 horas após a sessão de microagulhamento. Uma das irmãs apresentou ainda cefaleia, adinamia, que evoluiu para o surgimento de rash papulo-eritematoso na face com progressão para o tronco e membros e edema facial associado, sendo necessária hospitalização, com melhora após uso de corticoide sistêmico (PRATSOU; GACH, 2013). Foram relatados também casos de formação de granulomas faciais do tipo corpo estranho de natureza alérgica após aplicação de sérum de vitamina C tópico seguida de microagulhamento

em 3 pacientes. Em 2 delas foi possível verificar testes de contato positivo à vitamina C utilizada durante o procedimento (SOLTANI- ARABSHAHI *et al.*, 2014).

Por representar uma modalidade terapêutica que envolve a aplicação de pressão e conseqüente trauma no local a ser tratado, há ainda preocupação com o desenvolvimento de novas lesões nos pacientes com doenças que podem apresentar fenômeno de Koebner submetidos à técnica de IPCA, conforme será descrito no tópico seguinte.

Apesar de ser considerado um procedimento minimamente invasivo e de haver descrições do uso do microagulhamento para diversas condições dermatológicas, ainda não existem estudos utilizando a técnica de IPCA para o tratamento da AFF. Essa modalidade terapêutica poderia representar uma opção interessante para ser acrescentada ao arsenal terapêutico já utilizado para o tratamento dessa condição, quer seja em monoterapia ou como adjuvante.

### **1.3 Alopecia Frontal Fibrosante e o Fenômeno de Koebner**

O fenômeno de Koebner ou reação isomórfica representa o desenvolvimento de lesões características de uma dermatose em local previamente não afetado, após trauma local. Esse fenômeno é descrito de forma clássica em doenças como psoríase, vitiligo e líquen plano. O mecanismo exato de desenvolvimento dessa reação permanece ainda desconhecido, mas supõe-se que seja desencadeado por uma resposta inflamatória não específica após o trauma, que contribui para a formação de moléculas de adesão, citocinas inflamatórias, proteínas de estresse ou exposição a autoantígenos translocados do espaço intracelular (SAGI; TRAU, 2011; CAMARGO *et al.*, 2013).

Um estudo publicado em 2011 por Chiang e col. observou o desenvolvimento de LPP em 7 pacientes e de AFF em 3 pacientes, sem história prévia dessas doenças, quando submetidos aos procedimentos de transplante capilar e de cirurgia de *lifting* facial. Tal fato levantou a possibilidade de o surgimento dessas doenças se relacionar ao fenômeno de Koebner, isoladamente, ou em combinação com outros fatores, que incluem possível resposta autoimune, colapso do privilégio imunológico folicular, erro de diagnóstico ou mesmo coincidência (CHIANG *et al.*, 2012).

Um outro estudo publicado em 2018 por Taguti e col. relatou o caso de uma paciente com diagnóstico prévio de AFF que desenvolveu placas de alopecia cicatricial clinicamente compatíveis com LPP nos locais de fixação da peruca, o que pode ter ocorrido em decorrência da pressão local durante o uso do acessório (TAGUTI; DUTRA; TRUEB, 2018).

Como citado anteriormente, a técnica de IPCA se baseia no desenvolvimento de microinjúrias no local a ser tratado, sendo o desenvolvimento de novas lesões ou exacerbação de lesões antigas uma preocupação nos pacientes com doenças que apresentam fenômeno de Koebner submetidos a esse procedimento.

Podemos observar, no entanto, alguns estudos que envolvem a utilização da técnica de microagulhamento no vitiligo, doença que classicamente também apresenta fenômeno de Koebner, com resultados favoráveis tanto em monoterapia, como em combinação com outros tratamentos, sendo descrita como uma técnica eficiente e segura no tratamento dessa doença (SALLOUM *et al.*, 2020).

Entendemos, portanto, que, apesar de ser uma doença que compartilha características histopatológicas com o LPP, a AFF apresenta características que permitem que seja considerada como uma entidade clínica distinta. Pode-se, ainda, observar que a técnica de IPCA já foi aplicada com segurança em outra doença que apresenta fenômeno de Koebner, tornando viável o uso do microagulhamento nos pacientes com AFF. Além disso, o IPCA seria uma possível alternativa terapêutica por atuar na miniaturização relacionada à AAG, muitas vezes descrita também em pacientes com AFF, justificando a análise de eficácia e segurança do presente estudo.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

- Avaliar eficácia e segurança do microagulhamento no tratamento da Alopecia Frontal Fibrosante.

### **2.2 Específicos**

- Determinar se houve parada de progressão ou melhora da AFF após microagulhamento;
- Determinar se houve melhora nos parâmetros inflamatórios da dermatoscopia de pacientes com AFF;
- Analisar características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com AFF;
- Avaliar a existência de fatores de risco/condições associadas ao desenvolvimento de AFF;
- Avaliar a qualidade de vida dos pacientes com AFF antes e depois do tratamento;
- Descrever efeitos adversos relacionados ao microagulhamento em pacientes com AFF.

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS:**

#### **3.1 Tipo de Estudo**

Trata-se de um ensaio clínico aberto e não controlado.

#### **3.2 Local e período de estudo**

A coleta de dados e o procedimento de microagulhamento foram realizados no ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), da Universidade Federal do Ceará (UFC). A sala de procedimentos do ambulatório conta com maca cirúrgica para a realização do procedimento. O local conta ainda com computador conectado à internet, para que possam ser armazenados os dados coletados, bem como espaço onde foi realizada a avaliação fotográfica dos pacientes.

O estudo foi realizado durante os anos de 2019, 2020 e 2021.

#### **3.3 População e Amostra**

Foram selecionados pacientes com diagnóstico clínico de AFF, a saber: aumento do recesso fronto-temporal, associado ou não a pápulas foliculares com ou sem rarefação de sobrancelhas; e/ou diagnóstico histopatológico compatível com alopecia frontal fibrosante em acompanhamento no ambulatório de Dermatologia do HUWC, totalizando inicialmente 31 pacientes. Esses pacientes preencheram termo de consentimento livre e esclarecido, responderam ao questionário e tiveram avaliação fotográfica realizada.

Do total de pacientes recrutados, 18 pacientes foram submetidos às sessões de indução percutânea de colágeno por agulhas e 16 pacientes concluíram as sessões e foram avaliados após a sua conclusão.

##### ***3.3.1 Critérios de Inclusão***

Foram incluídos no estudo pacientes com idade entre 18 e 70 anos, em acompanhamento pelo ambulatório de Dermatologia do HUWC com diagnóstico clínico ou laboratorial de Alopecia Frontal Fibrosante, que manifestaram desejo de participar do estudo

após lerem e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido. As pacientes que não apresentaram critérios de elegibilidade para a realização das sessões participaram da avaliação inicial, com coleta de dados, exame físico e avaliação dos fatores de risco.

### **3.3.2 Critérios de Exclusão**

Não fizeram parte do estudo os pacientes que apresentavam as seguintes condições:

1. Grávidas;
2. Vitiligo, psoríase em atividade ou outras doenças cutâneas que apresentem fenômeno de Koebner (desenvolvimento da dermatose crônica em áreas de trauma);
3. Infecções ativas nas áreas a serem tratadas com microagulhamento;
4. Presença de queloides em cicatrizes prévias;
5. História de alergia a anestésico tópico ou injetável;
6. Pacientes com transtornos psiquiátricos ou outras doenças clínicas que contraindiquem o procedimento.

### **3.4 Microagulhamento**

De acordo com resultados favoráveis obtidos em estudos com pacientes com história de alopecia androgenética, alopecia areata e ainda em caso de alopecia cicatricial (DHURAT *et al.* 2013; DHURAT; MATHAPATI, 2015; CHANDRASHEKAR; YEPURI; MYSORE, 2014; EL-FAKAHANY; RAOUF; MEDHAT, 2016) foi utilizado aparelho de *dermaroller* (Dr. Roller®) com agulhas equidistantes que possuem 0,07 mm de diâmetro e 1,5 mm de comprimento, resultando em sangramento em pequenos pontos (orvalho) como objetivo final.

Antes da realização do procedimento no couro cabeludo, foi realizada limpeza da região com solução de clorexidina (Rhioex® 0,5%), a qual se seguia aplicação de anestesia tópica com lidocaína (Dermomax®) e bloqueio dos nervos supraorbital e supratrocLEAR, para

pacientes que não toleraram o procedimento somente com anestesia tópica. Para pacientes mais sensíveis a dor, foi realizada ainda anestesia infiltrativa em pontos mais dolorosos com lidocaina (Hypocaína® 20mg/g + 0,005mg/ml).

Após anestesia local efetiva, o dermaroller foi aplicado em regiões afetadas do couro cabeludo, incluindo a área de alopecia, bem como a área de transição da linha de implantação dos fios em que se observava eritema e descamação perifolicular. A aplicação se realizou no sentido dos fios e nas áreas de alopecia, em direções horizontal, vertical e diagonal, cerca de 10 vezes em cada direção, até a obtenção do *endpoint* desejado.

O procedimento foi repetido aproximadamente a cada quatro semanas durante um período de até dez meses, totalizando 4 sessões. Os pacientes que já estavam em uso de outros tratamentos tópicos ou sistêmicos para AFF permaneceram em uso da medicação utilizada previamente durante todo o protocolo das sessões de microagulhamento.

Os resultados foram analisados por meio de medição da distância entre os supercílios e início da área de implantação dos fios da região fronto-temporal e entre a glabella e o início do local de implantação dos fios, além de avaliação fotográfica dos pacientes antes da realização de cada sessão de microagulhamento.

Figura 11: Microagulhamento em paciente do estudo – *endpoint* desejado



Fonte: Acervo da autora, 2019.

### **3.5 Avaliação fotográfica**

Foi realizada ainda avaliação fotográfica dos pacientes submetidos às sessões de microagulhamento, contemplando a região fronto-temporal da linha de implantação dos fios. Essa avaliação foi realizada nos seguintes momentos: período de pelo menos 3 meses anteriores ao início do tratamento; antes da realização de cada sessão de microagulhamento, além do período de 4 semanas e 12 semanas após o tratamento. As fotos foram obtidas preferencialmente na mesma sala, com as janelas fechadas, com distância, angulações, iluminação e posicionamento dos pacientes padronizados, utilizando câmera de celular iPhone® 7.

### **3.6 Avaliação tricoscópica**

Foi realizado ainda o registro fotográfico da tricoscopia das pacientes submetidas às sessões de microagulhamento no período prévio à realização das sessões – pelo menos 3 meses antes da realização das sessões – antes da realização de cada sessão, bem como no período após 4 semanas e após 12 semanas do término da última sessão, utilizando aparelho dermatoscópio Dermlite DL4®, com luz polarizada, em contato com o couro cabeludo, sem a utilização de fluido de imersão.

Os registros referentes à primeira sessão ou sessão prévia ao início do tratamento, à 4ª sessão e ao período após 12 semanas da realização das sessões foram enviados para 3 avaliadores cegos, dermatologistas com vasta experiência em dermatoscopia e doenças dos cabelos e do couro cabeludo, que escolheram a foto em que se observava a tricoscopia com características de menor atividade da doença, bem como elencaram as características da dermatoscopia correspondente que a diferiam das demais, respondendo a um questionário enviado junto com as imagens (APÊNDICE C).

### **3.7 Avaliação laboratorial**

Foram solicitados ainda exames laboratoriais para investigação de autoimunidade nos pacientes portadores de alopecia frontal fibrosante, sendo o painel de autoanticorpos solicitado levando em consideração as condições clínicas mais frequentemente associadas a essa patologia.

### **3.8 Avaliação quantitativa**

Foram realizadas as medidas das distâncias em centímetros entre a glabella e o início do recesso fronto-temporal, bem como entre a cauda dos supercílios e o ponto médio superior dos supercílios e o início desse recesso, bilateralmente. Estas medições foram feitas pelo mesmo avaliador antes do início do tratamento e antes de cada nova sessão, além de avaliação final 4 e 12 semanas após o término da última sessão.

### **3.9 Avaliação de características clínicas, epidemiológicas e fatores de risco**

Após concordarem com a participação na pesquisa e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), seguiu-se a realização de exame físico detalhado e a aplicação de questionário (Apêndice B) com os participantes pelo pesquisador-responsável. Conforme observado no questionário, as pacientes foram questionadas quanto à exposição prévia a filtros solares ou hidratantes. Para considerar-se uso relevante, os produtos deveriam ter sido utilizados em uma frequência superior a 2 vezes por semana por pelo menos 5 anos.

A atividade da doença foi mensurada por meio da aplicação do *Lichen planopilaris activity index* (LPPAI) (ANEXO B), bem como por avaliação de parâmetros de eritema e descamação à dermatoscopia de cada paciente, realizados previamente ao desenvolvimento de cada sessão, bem como ao período de 4 semanas e 12 semanas após o término do tratamento.

### **3.10 Avaliação da qualidade de vida**

A qualidade de vida foi avaliada por meio do questionário de qualidade de vida *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) (ANEXO A), composto por 10 itens que avaliam pacientes com condições dermatológicas em 6 domínios: sintomas e sentimentos em relação à doença, atividades diárias, lazer, trabalho/escola, relações interpessoais e tratamento. Escores mais elevados (pontuação total de 0-30) refletem maior impacto na qualidade de vida, com valores iguais ou superiores a 6 e 11 refletindo moderado e impacto grave na qualidade de vida, respectivamente (FINLAY, AY; KHAN, GK, 2014). Pacientes preencheram este questionário antes do início e após cada sessão de tratamento, bem como 4 e 12 semanas após término do tratamento.

### 3.11 Análise estatística

Para a descrição de variáveis contínuas, foram utilizados média e desvio padrão como medidas de tendência central e variação, respectivamente. As análises comparativas entre a visita de base e semanas pós-4 e pós-12 foram realizadas por meio dos testes T de Student pareado e teste de McNemar para variáveis contínuas e categóricas, respectivamente.

Valores de P inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS®, versão 20.2 (IBM, Armonk, NY, Estados Unidos).

Antes da realização do estudo, foi feito um cálculo do tamanho da amostra com base em estudo prévio, utilizando IPCA em pacientes com alopecia androgenética (DHURAT *et al.*, 2013). A porcentagem de pacientes que obtiveram resposta moderada ou marcante foi de 80% e 82%, de acordo com a avaliação dos investigadores e dos pacientes no grupo que utilizou IPCA associado ao minoxidil tópico, respectivamente. No grupo que usou apenas minoxidil tópico, estas proporções foram de 0 e 4,5 %, respectivamente. Usando estas proporções e um poder de 80%, o tamanho da amostra deveria ser de 8 a 10 pacientes. Uma vez que AFF se trata de alopecia cicatricial, com resposta potencialmente menor que a alopecia androgenética, e levando-se em consideração as possíveis desistências observadas em um estudo longitudinal, optamos por tentar incluir de 15 a 20 pacientes.

### 3.12 Aspectos éticos

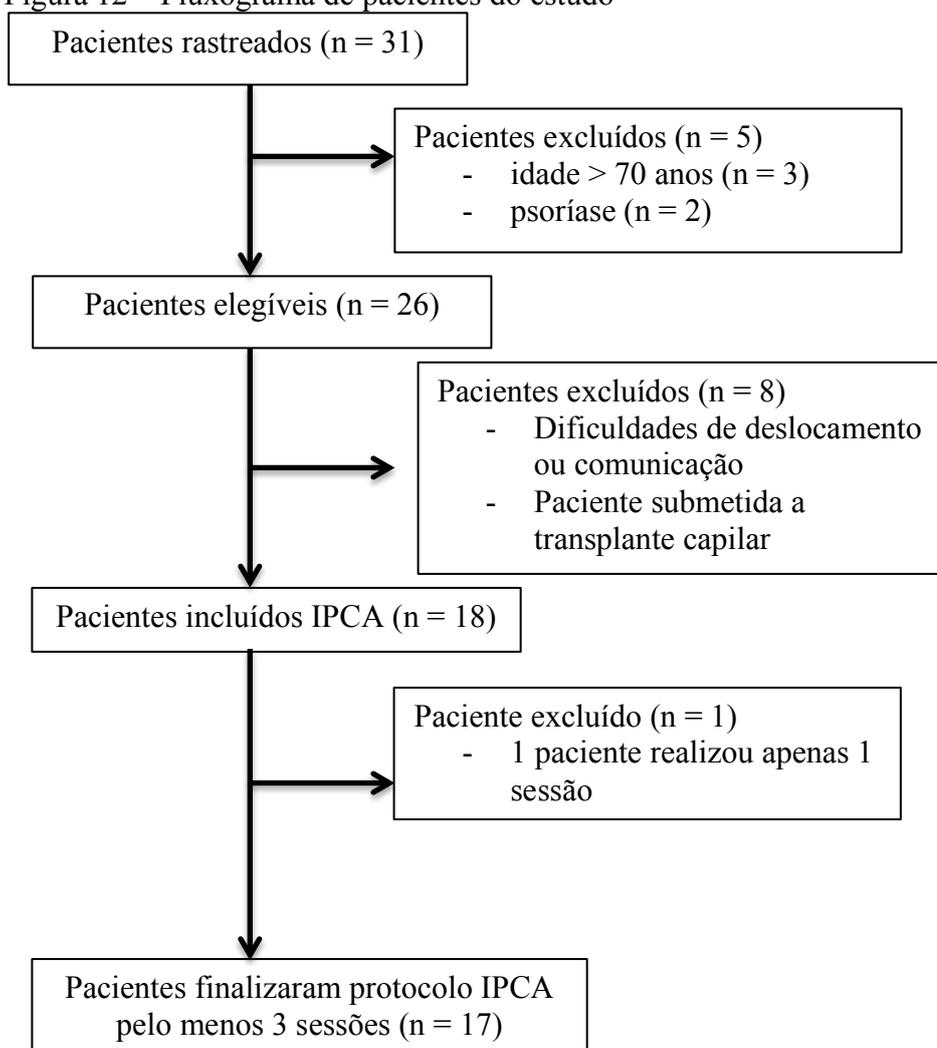
O estudo foi submetido à avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), tendo sido aprovado em parecer número 4.219.258 (ANEXO C). Todos os responsáveis assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A) para participarem do estudo, tendo o direito ao anonimato, sigilo e confidencialidade das informações obtidas bem como a liberdade de recusarem-se a participar das atividades e questões propostas. O TCLE foi aplicado em duas vias, tendo uma sido retida pelo participante e a outra pelo pesquisador.

Foi realizado também o registro do presente trabalho em uma plataforma de registro de ensaios clínicos – Registro brasileiro de ensaios clínicos – (REBEC) (ANEXO D).

#### 4. RESULTADOS

Foram rastreados inicialmente 31 pacientes com diagnóstico clínico e/ ou histopatológico de AFF em acompanhamento no ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). Do total de pacientes inicialmente encontrado, 3 pacientes foram inicialmente excluídas por apresentarem idade superior a 70 anos e 2 por apresentarem psoríase. Uma paciente havia sido submetida a transplante capilar. Devido a dificuldades de deslocamento e comunicação das demais pacientes, apenas 18 pacientes se submeteram ao protocolo previamente estabelecido de IPCA, mas apenas 16 pacientes finalizaram as sessões.

Figura 12 – Fluxograma de pacientes do estudo



Fonte: elaborada pela autora, 2022.

#### 4.1 Dados demográficos, epidemiológicos e possíveis fatores de risco da população estudada

As características demográficas e clínicas do total de pacientes que foram inicialmente rastreadas e incluídas no estudo (31 pacientes), além daquelas pacientes submetidas a pelo menos 3 sessões de IPCA (17 pacientes) estão incluídas na tabela 2.

A média de idade  $\pm$  desvio padrão das pacientes com diagnóstico de AFF acompanhadas no HUWC foi de  $58,1 \pm 10,2$  anos, e a maioria das pacientes (67,7%, n =21) encontrava-se na menopausa, com idade média de início aos  $47,1 \pm 6,2$  anos entre as pacientes rastreadas. A totalidade das pacientes avaliadas foi do sexo feminino.

A maior parte das pacientes apresentava fototipo III de Fitzpatrick (60%, n = 18). As comorbidades mais prevalentes entre a população estudada foram hipertensão arterial sistêmica (HAS), com 25,8% (n = 8) da população afetada, bem como dislipidemia (12,9%, n = 4) e doença autoimune (12,9%, n=4) – sendo elas psoríase, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e liquen planopilar. A prevalência de autoanticorpos (FAN, anti-tireoperoxidase e anti-tireoglobulina) foi observada em 7 das 18 pacientes que apresentavam avaliação laboratorial, correspondendo a 38,9% do total.

Em relação ao uso de produtos dermatológicos na face, verificou-se que 60,5% (n=20) faziam diário de cosméticos, sendo o filtro solar o item mais utilizado entre as pacientes (77,4%, n=24).

Foi observado ainda que 21 (72,4%) pacientes faziam uso de procedimentos químicos nos cabelos, tendo sido a tintura referida por 62,1% (n=18) e os alisamentos realizados por 37,9% (n=11) da população(n=29).

Tabela 2 – Características demográficas, clínicas e fatores de risco

	<b>Pacientes IPCA</b> <b>n= 17</b>	<b>Pacientes Rastreados</b> <b>n= 31</b>
<b>Idade</b>	55,8 $\pm$ 8,3	58,1 $\pm$ 10,2
<b>Menopausa</b>	10 (58,8)	21 (67,7)
<b>Idade menopausa</b>	49,0 $\pm$ 6,5	47,1 $\pm$ 6,2

<b>Fototipo (Fitzpatrick)</b>		
<b>II</b>	1 (5,9)	2 (6,7)
<b>III</b>	10 (58,8)	18 (60,0)
<b>IV</b>	6 (35,3)	10 (33,3)
<b>Tabagismo</b>	6 (37,5)	11 (37,9)
<b>Comorbidades</b>		
<b>HAS</b>	5 (29,4)	8 (25,8)
<b>DM</b>	1 (5,9)	1 (3,2)
<b>Dislipidemia</b>	4 (23,4)	4 (12,9)
<b>Atopia</b>	2 (11,8)	2 (6,5)
<b>Doença autoimune</b>	1 (5,9)	4 (12,9)
<b>Autoanticorpos</b>	5 (33,3)*	7 (38,9)**
<b>FAN</b>	3 (20,0)*	4 (23,5), n=17
<b>Anti-TPO</b>	4 (26,7)*	4 (22,2)**
<b>Anti_tireoglobulina</b>	3 (20,0)*	4 (22,2)**
<b>História familiar de AAG</b>	13 (76,5)	22 (71,0)
<b>Uso de cosméticos na face</b>	16 (94,1)	28 (90,3)
<b>Diariamente</b>	13 (76,5)	20 (60,5)
<b>Filtro solar</b>	14 (82,4)	24 (77,4)
<b>Hidratante</b>	3 (17,6)	4 (12,9)
<b>Creme anti-idade</b>	3 (17,6)	6 (19,4)
<b>Clareadores</b>	2 (11,8)	2 (6,5)
<b>Uso de química nos cabelos</b>	12 (75,0) ***	21 (72,4) ****
<b>Alisamento</b>	7 (43,8)	11 (37,9)
<b>Tintura</b>	10 (62,5)	18 (62,1)

Os valores apresentados são a média  $\pm$  desvio padrão para variáveis contínuas e número de pacientes (porcentagem) para as variáveis categóricas.

\*O total de pacientes em que esses parâmetros foram avaliados foi de 15 pacientes.

\*\*O total de pacientes em que esses parâmetros foram avaliados foi de 18 pacientes.

\*\*\*O total de pacientes em que esses parâmetros foram avaliados foi de 16 pacientes.

\*\*\*\*O total de pacientes em que esses parâmetros foram avaliados foi de 29 pacientes.

#### 4.2 Características clínicas da alopecia frontal fibrosante

A análise da tabela 3 revela as características clínicas de base da alopecia frontal fibrosante, tanto no grupo de pacientes inicialmente rastreados como nas pacientes que foram submetidos ao procedimento de IPCA.

Observa-se que os pacientes incluídos no estudo apresentavam uma doença de início aos  $53,6 \pm 11,7$  anos, com duração de  $4,4 \pm 4,3$  anos até a inclusão neste projeto.

Um total de 93,5% (n=29) das pacientes apresentava acometimento de supercílios, e a doença se manifestou inicialmente nessa região em 51,6% (n=16) dos casos. Foram observadas ainda pápulas faciais em 33,3% (n=10) das pacientes, presença de pelos miniaturizados em 50% das pacientes (n=15), bem como hiperpigmentação facial em 16,7% (n=5) e presença de pelos solitários (*lonely hair*) em 76,7% (n=23) das pacientes. O eritema perifolicular foi observado em 23 pacientes avaliadas (76,7%), enquanto a descamação perifolicular esteve presente à dermatoscopia de 26 pacientes (86,7%).

O tipo clínico mais prevalente foi o difuso, acometendo 60% das pacientes (n=18), seguindo-se o linear (30%, n=9) e o padrão tipo pseudofranja, presente em 10% do total recrutado (n=3).

Um total de 17 (54,8%) pacientes já tinham realizado algum tratamento para a AFF, tendo sido o uso de minoxidil tópico a terapia mais frequentemente utilizada (45,2%, n=14).

Tabela 3 – Características clínicas de base da Alopecia frontal fibrosante

	<b>Pacientes IPCA</b> n = 17	<b>Pacientes Rastreados</b> n = 31
<b>Duração dos sintomas (anos)</b>	5,4 ± 4,9	4,4 ± 4,3
<b>Idade de início dos sintomas (anos)</b>	50,2 ± 9,8	53,6 ± 11,7
<b>Acometimento supercílios</b>	17 (100,0)	29 (93,5)
<b>Primeira manifestação</b>	8 (47,1)	16 (51,6)

<b>Tratamentos prévios</b>	10 (58,8)	17 (54,8)
<b>Minoxidil tópico</b>	9 (52,9)	14 (45,2)
<b>Corticoide tópico</b>	2 (11,8)	2 (6,5)
<b>Alfaestradiol tópico</b>	2 (11,8)	2 (6,5)
<b>Finasterida</b>	2 (11,8)	3 (9,7)
<b>Hidroxicloroquina</b>	1 (5,9)	4 (12,9)
<b>Vitaminas</b>	6 (35,3)	6 (19,4)
<b>Tratamentos atuais</b>	8 (47,1)	11 (35,5)
<b>Minoxidil tópico</b>	4 (23,5)	7 (22,6)
<b>Corticoide tópico</b>	0	1 (3,2)
<b>Alfaestradiol tópico</b>	2 (11,8)	2 (6,5)
<b>Finasterida</b>	0	1 (3,2)
<b>Vitaminas</b>	2 (11,8)	2 (6,5)
<b>Tipo clínico</b>		
<b>1 – linear</b>	7 (41,2)	9 (30,0)*
<b>2 – difuso</b>	10 (58,8)	18 (60,0)*
<b>3 – pseudofranja</b>	0	3 (10,0)*
<b>Teste de tração positivo</b>	4 (23,5)	4 (13,3)*
<b>Eritema perifolicular</b>	15(88,2)	23(76,7)*
<b>Descamação perifolicular</b>	16(94,1)	26(86,7)*
<b>Pápulas faciais</b>	7 (41,2)	10 (33,3), n=30
<b>Pelos miniaturizados</b>	8 (47,1)	15 (50,0)*
<b>Hiperpigmentação</b>	3 (17,6)	5 (16,7)*
<b>Lonely hair</b>	13 (76,5)	23 (76,7)*

Os valores apresentados são a média  $\pm$  desvio padrão para variáveis contínuas e número de pacientes (porcentagem) para as variáveis categóricas.

\*O total de pacientes em que esses parâmetros foram avaliados foi de 30 pacientes

### 4.3 Análise tricoscópica

Foram obtidas imagens da dermatoscopia das pacientes antes de cada sessão, bem como ao final de 4 semanas e 12 semanas após o término do tratamento. Essas imagens foram obtidas preferencialmente de locais pré-definidos antes do início das sessões.

A análise das dermatoscopias das pacientes submetidas às sessões, permitiu observar, em sua maioria, que as pacientes apresentavam eritema e descamação perifoliculares, bem como redução da densidade capilar/óstios foliculares. Outras características importantes também observadas foram a acentuação da rede pigmentar em pacientes com fototipo mais elevado, pontos brancos ou *white dots*, *yellow dots* e pelos miniaturizados em algumas pacientes.

As imagens obtidas em 3 momentos diferentes (sessão 1 ou pré-tratamento; sessão 4; e 12 semanas pós-tratamento – observar figuras 13 a 15) foram analisadas separadamente por 3 avaliadores cegos - dermatologistas com experiência em doenças do cabelo e do couro cabeludo - que responderam a um questionário em que identificavam qual imagem correspondia à menor atividade da doença, assim com os parâmetros que justificavam a melhor avaliação da imagem escolhida em relação às demais. Foram avaliadas fotos das 16 pacientes submetidas às 4 sessões da técnica de indução percutânea de colágeno por agulhas. Houve concordância entre os 3 avaliadores somente em 4 das 16 fotos avaliadas (25%). Nas 4 fotos avaliadas, a melhora na avaliação global foi constatada na 4ª sessão ou após 12 semanas do fim tratamento, sendo a imagem correspondente à 12ª semana após tratamento considerada a imagem correspondente à menor atividade da doença em 3 casos (75%, n=4), com melhora observada no grau de eritema, descamação perifolicular e densidade capilar. Nas demais fotos avaliadas, não houve concordância entre os observadores. O terceiro avaliador observou ainda, em alguns pacientes, melhora em outros parâmetros, como *white dots*, *yellow dots* e quantidade de pelos *velus*.

Tabela 4– Avaliação tricoscópica – Avaliador cego 1

	Antes	4 sessão	Pós-12
<b>Eritema</b>	•••	••	•••
<b>Descamação</b>	•	•	••
<b>Densidade capilar</b>	•••		••
<b>Total</b>	•••••	••••	•••••••

Tabela 5 – Avaliação tricoscópica – Avaliador cego 2

	Antes	4 sessão	Pós-12
<b>Eritema</b>	••	••	••••
<b>Descamação</b>	•••	••••	••••
<b>Densidade capilar</b>		••	••
<b>Total</b>	••••	•••••	•••••

Tabela 6 – Avaliação tricoscópica – Avaliador cego 3

	Antes	4 sessão	Pós-12
<b>Eritema</b>		••	•
<b>Descamação</b>	•••	••••	••••
<b>Densidade capilar</b>	•••	••••	••••
<b>Total</b>	••••	••••	•••••

Figura 13 – Dermatoscopia visita de base – paciente 26



Fonte: Acervo da autora (2020).

Figura 14 – Dermatoscopia sessão 4 – paciente 26



Fonte: Acervo da autora (2021).

Figura 15 – Dermatoscopia semana pós -12 –  
paciente 26



Fonte: Acervo da autora (2021).

#### **4.4 Avaliação quantitativa**

A tabela 7 mostra o valor médio das distâncias medidas entre a linha de implantação capilar e a glabella, cauda dos supercílios e pontos médios superiores dos supercílios bilateralmente, as quais foram obtidas em um período de pelo menos 3 meses antes do início das sessões de IPCA, previamente à realização das sessões e no período de 4 semanas e 12 semanas após o término do tratamento.

As figuras 16 a 20 mostram ainda a evolução individual das distâncias obtidas de cada paciente em relação à linha de implantação dos fios e os pontos anteriormente citados.

Tabela 7 – Avaliação quantitativa das distâncias para a linha de implantação dos fios

<b>Distâncias para linha de implantação (cm)</b>	<b>Inicial - 3 meses antes (17 pacientes)</b>	<b>Visita de base (17 pacientes)</b>	<b>Após 4 semanas (12 pacientes)</b>	<b>Após 12 semanas (16 pacientes)</b>
Glabela	8,2 ± 1,4	8,2 ± 1,5	8,4 ± 1,4	8,2 ± 1,3
Supercílio D	4,6 ± 2,1	4,6 ± 2,1	4,4 ± 2,1	4,5 ± 2,1
Supercílio E	4,5 ± 1,9	4,5 ± 1,9	4,3 ± 1,8	4,4 ± 1,8
Ponto médio superior D	7,0 ± 1,4	7,1 ± 1,5	7,3 ± 1,6	7,1 ± 1,5
Ponto médio superior E	7,0 ± 1,4	7,0 ± 1,4	7,2 ± 1,5	7,0 ± 1,4

Os valores apresentados são a média ± desvio padrão

Figura 16 – Medida da distância da glabela à linha de implantação fronto-temporal

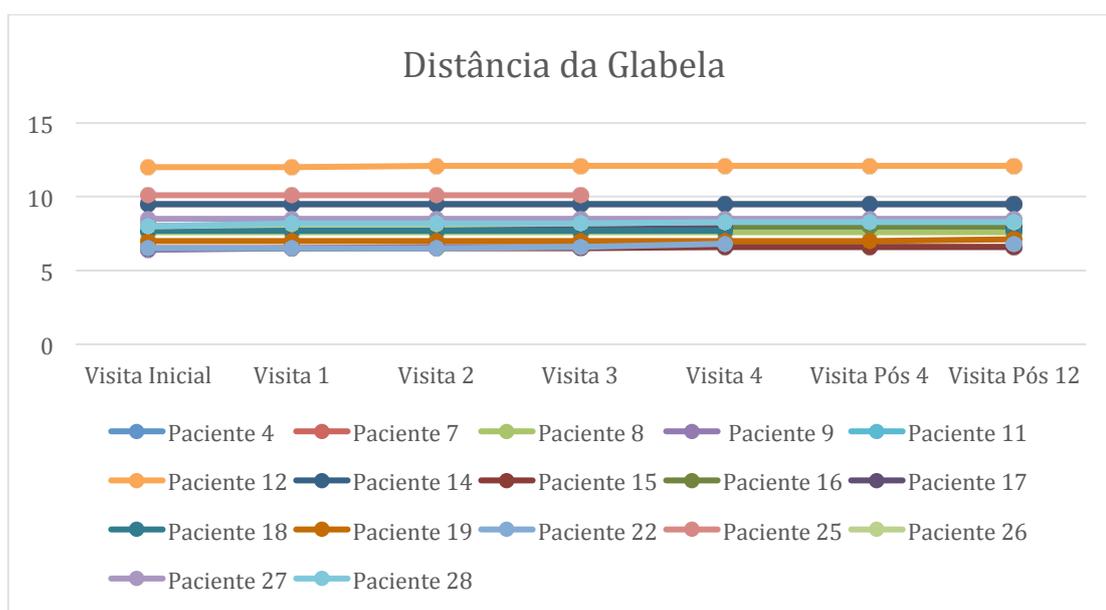


Figura 17 - Medida da distância do supercílio direito à linha de implantação fronto-temporal

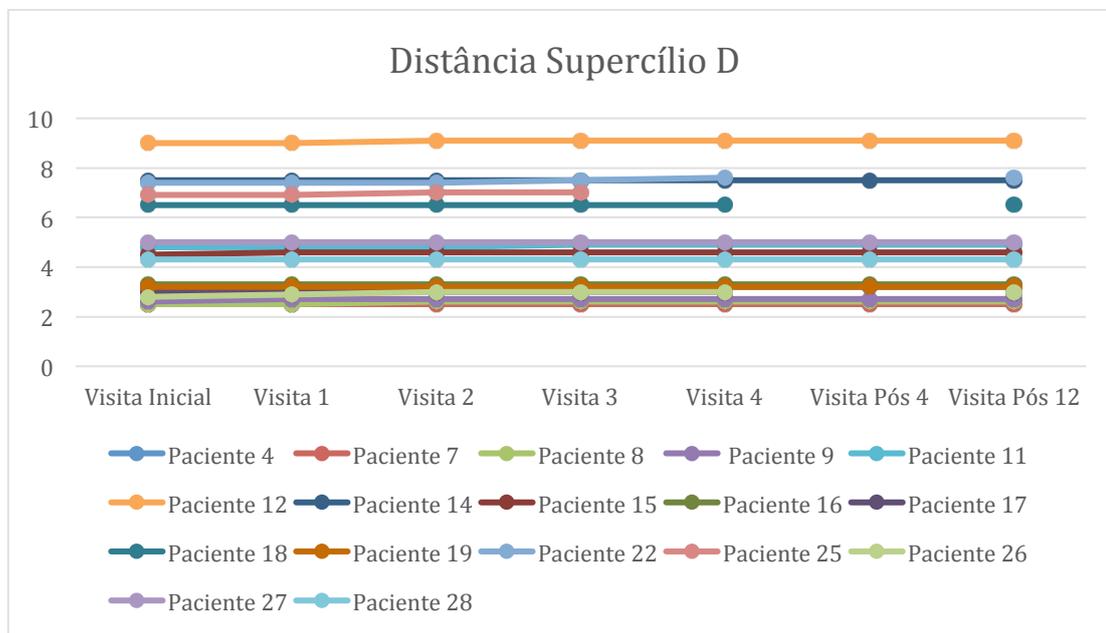


Figura 18 - Medida da distância do supercílio esquerdo à linha de implantação fronto-temporal

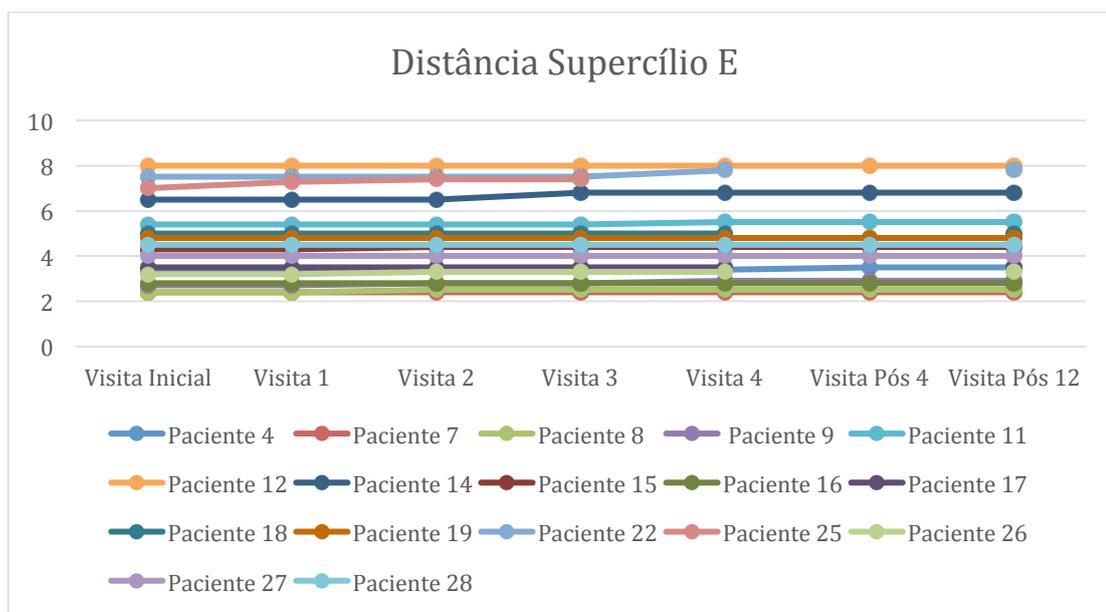


Figura 19 - Medida da distância do ponto médio superior direito à linha de implantação fronto-temporal

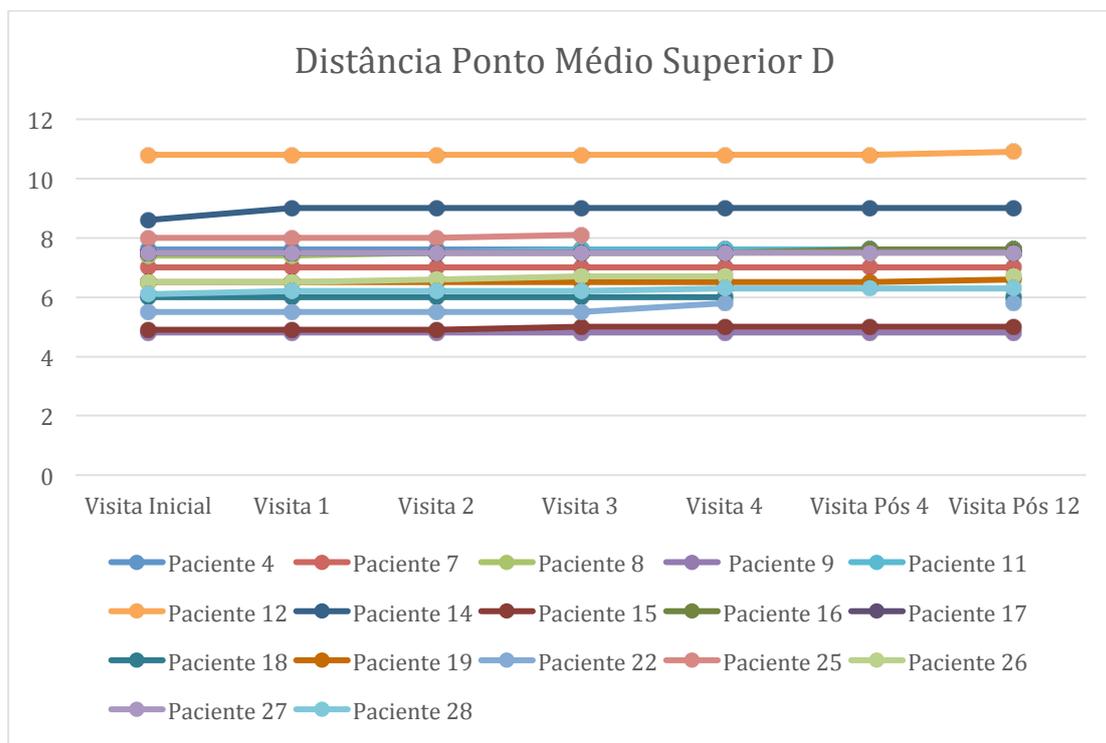
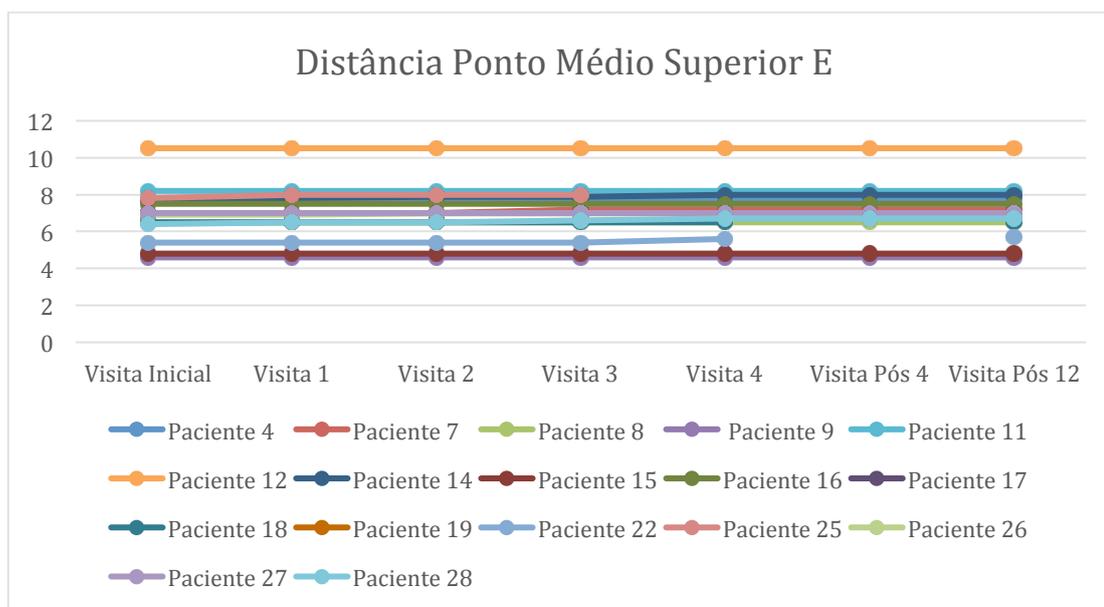


Figura 20 - Medida da distância do ponto médio superior esquerdo à linha de implantação fronto-temporal



A análise da tabela 7 nos permite concluir que não houve aumento relevante entre os valores da distância média obtidos na visita de base, antes da realização da primeira sessão de IPCA, e o valor medido após 12 semanas após o término do tratamento.

A análise das figuras 16 a 20 nos permite observar também, que, apesar de termos notado aumento das distâncias medidas entre a linha fronto-temporal de implantação dos fios e pontos previamente definidos, esse aumento mostrou-se pouco significativo. Apenas 3 pacientes não apresentaram qualquer aumento nas medidas iniciais, com estabilização da linha de implantação dos fios.

#### 4.5 Avaliação de parâmetros de atividade de doença e qualidade de vida

A avaliação dos parâmetros de atividade de doença, bem como de qualidade de vida podem ser observadas na tabela 8, bem como nas figuras 21 e 22, em que se pode observar a evolução dos parâmetros de cada paciente previamente ao início do tratamento, ao longo das sessões e nos períodos definidos pós término (após 4 semanas e após 12 semanas do término das sessões).

Tabela 8 – Parâmetros relativos atividade inflamatória da doença e qualidade de vida

<b>Parâmetros de atividade (desfechos secundários)</b>	<b>Inicial - 3 meses antes (17 pacientes)</b>	<b>Visita de base (17 pacientes)</b>	<b>Após 4 semanas (12 pacientes)*</b>	<b>Após 12 semanas (16 pacientes)**</b>
LPPAI	-	1,5 ± 0,9	0,9±0,3; <i>p</i> =0,03	1,1±0,4; <i>p</i> =0,09
DLQI	4,4 ± 3,2	3,5 ± 4,0	0,5±0,9; <i>p</i> =0,02	1,3±1,6; <i>p</i> =0,004
Eritema moderado a severo (dermatoscopia)	4 (23,5%)	4 (23,5%)	1 (8,3%); <i>p</i> =0,50	2 (12,5%); <i>p</i> =0,63
Descamação moderada a severa (dermatoscopia)	8 (47,1%)	7 (41,2%)	1 (8,3%); <i>p</i> =0,38	4 (25,0%); <i>p</i> =0,63

Os valores apresentados são a média  $\pm$  desvio padrão para variáveis contínuas e número de pacientes (porcentagem) para variáveis categóricas.

\*Valor de P – comparação entre frequências dos achados entre visita de base e 4 semanas;

\*\*Valor de P – comparação entre frequências dos achados entre visita de base e 12 semanas (Testes T de Student e McNemar, para variáveis numéricas e categóricas, respectivamente)

Figura 21 – Evolução do LPPAI das pacientes submetidas às sessões

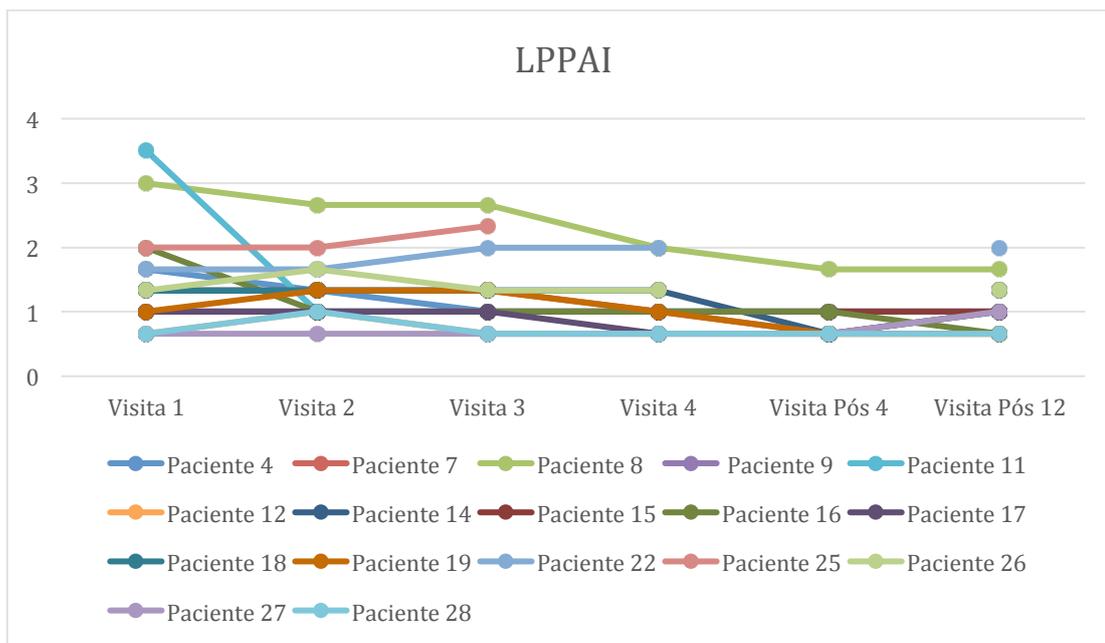
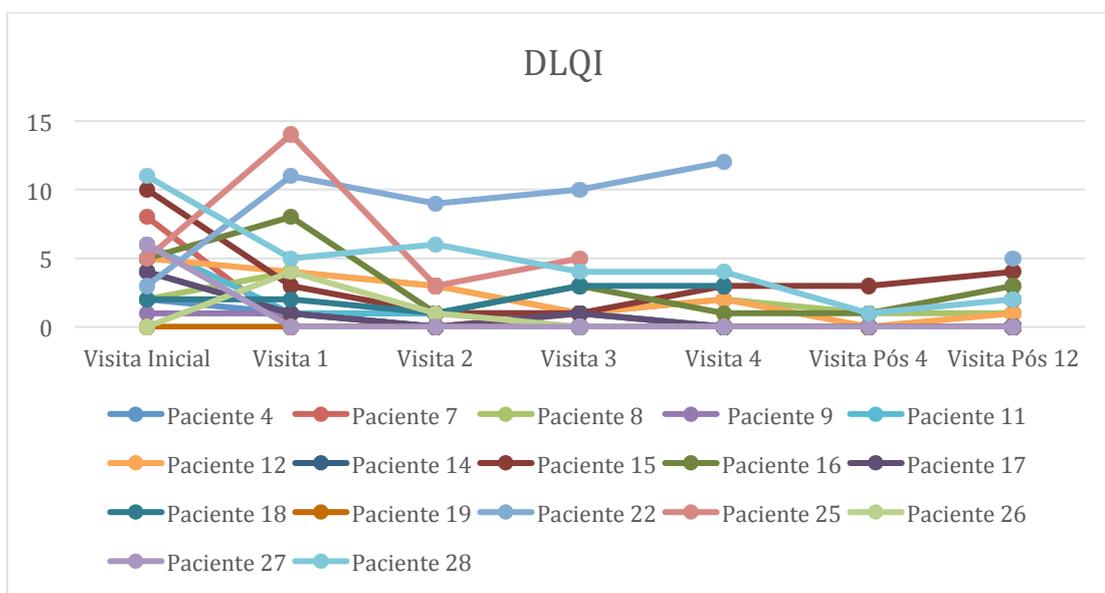


Figura 22 – Evolução do DLQI das pacientes submetidas às sessões



A análise do LPPAI demonstra que houve uma redução do valor médio calculado após a realização do tratamento em relação ao valor médio da visita de base. Observa-se uma diferença estatisticamente significativa ( $p=0,03$ ) entre o valor médio da visita de base (1,5) e o valor médio obtido após 4 semanas do término do tratamento (0,9), o que pode sugerir uma redução da atividade inflamatória dos pacientes avaliados.

A observação da evolução da média dos valores de DLQI também aponta para uma melhora na qualidade de vida percebida entre os pacientes do estudo após a realização das sessões – o valor médio encontrado foi de 3,5 na visita de base, 0,5 ( $p=0,02$ ) após 4 semanas e 1,3 ( $p=0,004$ ) após 12 semanas após o fim do tratamento.

Os parâmetros dermatoscópicos eritema e descamação também foram avaliados isoladamente, tendo sido observada uma redução do número de pacientes com eritema moderado a severo – 4 pacientes na visita de base (23,5%) contra 1 paciente (8,3%) após 4 semanas e 2 pacientes (12,5%) após 12 semanas do fim das sessões, bem como redução do número de pacientes com descamação moderada a severa – 7 pacientes na visita de base (41,2%), contra 1 (8,3%) paciente após 4 semanas e 4 pacientes (25%) após 12 semanas do término das sessões. As diferenças não apresentaram, entretanto, significância estatística.

#### 4.6 Segurança

Não foram observados efeitos adversos graves relacionados ao microagulhamento neste trabalho. Todos os pacientes referiram dor durante a realização do procedimento, mesmo após a aplicação de anestésico tópico, tendo sido necessária a realização do bloqueio anestésico em quase todas as pacientes (94,1%,  $n=16$ ) para a melhor tolerabilidade. 31,2% das pacientes referiram dor leve durante a realização das sessões, 43,8% relataram dor moderada e 25% das pacientes referiram dor intensa. No período de intervalo entre a realização das sessões, também não foi referido nenhum efeito adverso severo ou nenhuma infecção. Duas pacientes relataram leve dor local nos primeiros dias após o procedimento e uma paciente referiu leve eritema local após a realização das sessões. Durante todo o período de desenvolvimento do estudo, nenhuma paciente relatou evolução rápida na progressão das medidas ou piora importante de sinais inflamatórios à dermatoscopia, não havendo, portanto, nenhuma evidência de fenômeno de Kobner.

## 5. DISCUSSÃO

Apesar de ser uma doença de início relativamente recente, a AFF, por sua prevalência crescente, caráter cicatricial e impacto na qualidade de vida, é alvo de diversas pesquisas, no intuito de melhor caracterizar e estabelecer fatores de risco e prognóstico para os pacientes com essa doença.

No presente estudo, foi observado que algumas características clínico-epidemiológicas das pacientes com AFF se mostraram semelhantes ao que já se havia observado na literatura sobre o tema. Em estudo multicêntrico espanhol, a média de idade de pacientes com o diagnóstico de AFF de 61 anos, bem como a idade média de menopausa de 49 anos, (VAÑÓ-GALVÁN *et al.*, 2014) mostraram-se bastante semelhantes ao que foi observado na população acompanhada no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) (médias de idade de 58 anos e 47 anos, respectivamente), bem como a expressiva quantidade de pacientes que apresentava miniaturização dos fios (50% no presente estudo e 40% de mulheres com alopecia androgenética no trabalho espanhol). A percentagem de eritema perifolicular, encontrado em 76,7% das pacientes do HUWC também se mostrou compatível com o encontrado na literatura, em que se observou essa característica na dermatoscopia em 73% das pacientes (BANKA *et al.*, 2014)

A presença de *lonely hairs* e pápulas faciais, no entanto se mostrou mais prevalente nos pacientes acompanhados no HUWC (respectivamente 76,7% e 33,3%, em oposição aos 49,6% e 14% do grupo espanhol (VAÑÓ-GALVÁN *et al.*, 2014), possivelmente por diferenças raciais.

Os dados de descamação perifolicular, presente em 86,7% das pacientes incluídas neste estudo, também foram diferentes daqueles obtidos em estudo de coorte retrospectivo publicada por Banka e col. em 2014, que evidenciou esses achados em apenas 31% dos pacientes. Apesar de o acometimento de supercílios ser observado na maioria dos pacientes com AFF, em concordância com o que se observa na literatura, no grupo acompanhado no HUWC esse envolvimento se mostrou como primeira manifestação da doença em 51,6% dos pacientes, o que difere do que foi encontrado no estudo espanhol, em que apenas 39% dos pacientes apresentava perda capilar inicial em supercílios (VAÑÓ-GALVÁN *et al.*, 2014).

A despeito da associação descrita em literatura entre AFF e líquen plano pigmentoso, especialmente em fototipos mais elevados (DLOVA, 2013; PIRMEZ *et al.*, 2016; MORENO-ARRONES *et al.*, 2019), nas pacientes deste estudo foi observada hiperpigmentação facial em 16,7% das pacientes, porém o diagnóstico histopatológico de LPPigm não foi estabelecido

para nenhuma das pacientes avaliadas. Foi realizada biópsia de pele em 2 dessas pacientes, porém o resultado não foi confirmado.

Foi observado, ainda, neste estudo, que 32,3% das pacientes com AFF se encontrava no período de pré-menopausa, uma percentagem significativamente maior do que o observado no estudo de Vañó-Galván e colaboradores de 2014, em que apenas 14% das mulheres ainda não estavam na menopausa. Tal achado pode estar relacionado com o fato de que a população do HUWC apresentou um número significativo de pacientes de fototipo IV (33,3%), corroborando o achado já descrito por Dlova em 2013 de que em pacientes com fototipo mais alto a doença se manifestou predominantemente em mulheres na fase de pré-menopausa (DLOVA *et al.*, 2013).

O uso de cosméticos faciais se mostrou bastante prevalente entre as pacientes deste estudo, tendo o uso frequente de protetor solar sido observado na maior parte das pacientes incluídas, bem como já se havia observado em estudo publicado por Aldoori e col. em 2016 (ALDOORI *et al.*, 2016). Vale ressaltar, no entanto, que as pacientes do estudo já realizavam acompanhamento em outros ambulatórios do serviço de Dermatologia do HUWC, o que pode ter exercido influência nesse dado. A prevalência encontrada de pacientes com história de AFF acompanhados no HUWC que realizavam procedimentos químicos nos cabelos também se mostrou bastante elevada, porém a porcentagem de pacientes submetidos a alisamentos – 37,9% - não se mostrou tão significativa, o que difere da associação sugerida em estudo multicêntrico brasileiro. (RAMOS *et al.*, 2020).

A prevalência de autoanticorpos na população avaliada também se mostrou significativa, presente em 7 das 18 pacientes que apresentavam avaliação laboratorial (38,9%), o que corrobora um possível mecanismo de autoimunidade na patogênese da AFF, conforme já havia sido sugerido por outros estudos (VAÑÓ-GALVÁN *et al.*, 2014; BANKA *et al.*, 2014).

Em relação ao padrão clínico de apresentação da AFF, foi observada uma maior prevalência do padrão difuso (60%), considerado como o padrão de pior prognóstico, sendo o padrão linear o mais comumente observado na literatura (MORENO-ARRONES *et al.*, 2019).

Apesar de não ter sido observada redução das medidas das distâncias obtidas entre a glabella e os supercílios e a linha de implantação dos fios, a progressão dessas medidas não se mostrou expressiva. Em estudo realizado por Georgala e col. em 2019, em que foi utilizada em 13 pacientes com o diagnóstico de AFF, dutasterida em dose diária de 0,5mg durante 12 meses, verificou-se que, após 12 meses do início dessa medicação, 46,1% das pacientes apresentaram estabilização da doença, com algum crescimento capilar observado em 15,3%

pacientes do estudo (GEORGALA *et al.*,2019). Na população do presente estudo, observamos que a parada da progressão da doença, indicada pela estabilização das medidas entre os pontos previamente estabelecidos e a linha de implantação dos fios, ocorreu em 18,8% das pacientes avaliadas.

A queda nos valores médios de LPPAI ao longo da realização das sessões também chamam a atenção para uma possível redução da atividade inflamatória entre as pacientes do estudo. Apesar de ser conhecido o fato de que é possível que alguns pacientes apresentem progressão da doença mesmo apresentando poucas evidências clínicas de inflamação, (SACEDA-CORRALO *et al.* 2020), como eritema e descamação, à avaliação tricoscópica, sabe-se que, de uma maneira geral, a detecção de sinais inflamatórios ao exame físico de pacientes com o diagnóstico de AFF está relacionada à progressão da doença. No caso das pacientes deste estudo, também foi possível notar entre as pacientes observadas uma redução no grau de severidade do eritema e descamação observados ao longo da realização das sessões de microagulhamento.

Neste estudo, optou-se por utilizar o escore LPPAI, por ser um escore amplamente utilizado (HO; SHAPIRO, 2019), além de os escores específicos relacionados à AFF, como FFASS e FFASI apresentarem certas limitações relacionadas à pouca praticidade de aplicação e ao fato de que algumas características avaliadas não apresentam relação clara com atividade da doença (SACEDA-CORRALO *et al.*, 2018).

Em relação à qualidade de vida, podemos notar, por meio da análise dos valores de DLQI que as pacientes relataram melhora estatisticamente significativa nos valores obtidos após 4 semanas e após 12 semanas do término das sessões, comparando com os valores de base prévios ao início do tratamento. Essa redução ocorreu apesar de ainda se observar uma pequena progressão das medidas da distância entre a linha de implantação dos fios e os pontos anatômicos previamente estabelecidos na maioria das pacientes. Tal fato pode chamar a atenção para um possível efeito-placebo, uma vez que a maioria das pacientes não estava fazendo uso de nenhuma outra modalidade terapêutica, pode refletir uma melhora subjetiva nos sintomas ou ainda uma redução na velocidade de progressão da doença, secundária ao tratamento ou à própria evolução natural da doença. Em alguns casos, foi observado ainda um aumento nos valores individuais de DLQI na vigência do tratamento. Essa elevação observada pode apresentar relação com a pandemia da Covid-19, uma vez que algumas pacientes ainda estavam realizando as sessões ou sendo avaliadas após o término do tratamento, o que pode ter influenciado a percepção de melhora dessas pacientes.

Neste estudo, não foram observados efeitos adversos graves nos pacientes submetidos ao protocolo de microagulhamento durante ou após a realização das sessões, bem como não foram relatadas complicações de natureza infecciosa, tendo sido a dor durante o procedimento o evento mais frequentemente referido pelas pacientes. Até o presente momento, também não foram observados quaisquer indícios de fenômeno de Koebner, tais como uma progressão acelerada das lesões ou piora importante no grau de atividade inflamatória da doença, não inviabilizando, a princípio, a utilização dessa técnica em pacientes com AFF.

Sabemos que, apesar de a alopecia frontal fibrosante apresentar, por vezes, um curso clínico variável, e poder até mesmo estabilizar independentemente do tratamento clínico utilizado (HO; SHAPIRO, 2019), a busca por novas opções terapêuticas viáveis para uma doença que está relacionada a uma perda irreversível dos fios deve ser estimulada.

Entre as limitações do presente estudo, pode-se citar um pequeno tamanho da amostra, bem como a ausência de um grupo controle. Devido às restrições impostas pela pandemia de Covid-19, que se iniciou ainda durante o período de recrutamento de pacientes, e visando à segurança das pacientes deste estudo, houve limitação no número de pacientes, bem como abandono de pacientes que já haviam iniciado as sessões de IPCA (2 pacientes). Observou-se ainda alguns desvios de protocolo, a saber: 2 pacientes realizaram a 4ª sessão de IPCA mais de 4 semanas após a 3ª sessão; 4 pacientes não realizaram avaliação após 4 semanas do término do tratamento e 2 pacientes realizaram a avaliação de 12 semanas após o término do tratamento em um período superior a 12 semanas.

A pandemia de Covid-19 dificultou ainda o retorno das pacientes que não se submeteram às sessões de microagulhamento para a coleta de novas medidas, bem como mensuração da atividade inflamatória da doença.

## 6. CONCLUSÕES

Sabe-se que a AFF, por se tratar de uma forma de alopecia cicatricial, é uma doença associada a uma redução na qualidade de vida dos pacientes acometidos. Essa condição não apresenta ainda muitas opções medicamentosas comprovadamente eficazes para o seu controle, sendo de importância considerável a busca de novas alternativas. Apesar de termos encontrado avanço na progressão das medidas observadas entre a linha fronto-temporal de implantação dos fios e os pontos de referência previamente estabelecidos, pode-se dizer que o aumento observado foi pouco expressivo. Foi observada ainda uma relativa redução nos sinais inflamatórios observados tanto à dermatoscopia da maioria das pacientes, quanto à aplicação de questionário que visa quantificar a atividade da doença (LPPAI), bem como houve uma melhora relativa na qualidade de vida das pacientes avaliadas, refletidas por meio da redução dos valores médios do DLQI. De uma maneira geral, a população com AFF acompanhada no HUWC apresentou características semelhantes àquelas observadas em outros grandes centros e não se observou nenhum fator de risco significativo para o desenvolvimento desta doença no presente trabalho. Também não houve entre as pacientes acompanhadas nenhum efeito adverso grave relatado durante ou após a realização das sessões de IPCA. Apesar disso, este trabalho apresenta limitações em relação à sua metodologia, devendo ser realizados estudos adicionais, controlados e com uma população maior para que este método possa se apresentar como terapêutica viável no contexto dessa doença cada vez mais prevalente.

## 7. REFERÊNCIAS

AERTS, O. *et al.* Titanium dioxide nano- particles and frontal fibrosing alopecia: cause or consequence? **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 33, n. 1, p. e45-e46, 2018. <https://doi.org/10.1111/jdv.15161>.

ALDOORI, N. *et al.* Frontal fibrosing alopecia: possible association with leave-on facial skin care products and sunscreens. A questionnaire study. **Br J Dermatol**, v. 175, n. 4, p.762–767, 2016.

ALMOHANNA, HM; PERPER, M; TOSTI A. Safety concerns when using novel medications to treat alopecia. **Expert Opin Drug Saf**, v. 17, n. 11, p. 1115-1128, 2018.

ANZAI A. *et al.* Trichoscopic findings of frontal fibrosing alopecia on the eyebrows: study of 151 cases. **J Am Acad Dermatol**, v. Journal of the American Academy of Dermatology (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.12.023>.

ANZAI, A. *et al.* Isolated eyebrow loss in frontal fibrosing alopecia: relevance of early diagnosis and treatment. **Br J Dermatol**, v. 175, n. 5, p. 1099–1101, 2016.

AUST, M.C. *et al.* Percutaneous collagen induction therapy: an alternative treatment for scars, wrinkles, and skin laxity. **Plast Reconstr Surg**, v. 121, n. 4, p. 1421-1429, 2008.

BANKA, N. *et al.* Frontal fibrosing alopecia: a retrospective clinical review of 62 patients with treatment outcome and long-term follow-up. **International Journal of Dermatology**, v. 53, n. 11, p. 1324–1330, 2014.

BROWN, N; PANKSEPP, J. Low-dose naltrexone for disease prevention and quality of life. **Med Hypotheses**, v. 72, n. 3, p. 333-337, 2009.

BETTOLI, V. *et al.* Challenges and solutions in oral isotretinoin in acne: reflections on 35 years of experience **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 12, p. 943-951, 2019.

BRUNET-POSSENTI, F *et al.* Detection of titanium nanoparticles in the hair shafts of a

patient with frontal fibrosing alopecia. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 32, n. 12, p. e442–e443, 2018.

CACHAFEIRO, T. *et al.* Comparison of nonablative fractional erbium laser 1,340 nm and microneedling for the treatment of atrophic acne scars: a randomized clinical trial. **Dermatol Surg**. v. 42, n. 2, p. 232–241, 2016.

CAMARGO, C.M.S. *et al.* Isomorphic phenomenon of Koebner: facts and controversies. **Clin Dermatol**. v. 31, n.6, p. 741-749, 2013.

CAMIRAND, A; DOUCET, J. Needle dermabrasion. **Aesthet Plast Surg**, v. 21, n. 1, p. 48-51, 1997.

CHANDRASHEKAR, B; YEPURI, V; MYSORE, V. Alopecia areata-successful outcome with microneedling and triamcinolone acetonide. **J Cutan Aesthet Surg**, v. 7, n. 1, p. 63–64, 2014.

CHIANG, C. *et al.* Hydroxychloroquine and lichen planopilaris: efficacy and introduction of Lichen Planopilaris Activity Index scoring system. **J Am Acad Dermatol**, v. 62, n. 3, p. 387-392, 2010.

CHIANG, Y.Z. *et al.* Lichen planopilaris following hair transplantation and face-lift surgery. **Br J Dermatol**. v. 166, n. 3, p. 666 – 670, 2012.

CHIANG, Y.Z. *et al.* The role of beliefs: lessons from a pilot study on illness perception, psychological distress and quality of life in patients with primary cicatricial alopecia. **Br J Dermatol**, v. 172, n. 1, p. 130–137, 2015.

CRANWELL, W.C; SINCLAIR, R. Familial frontal fibrosing alopecia treated with dutasteride, oral minoxidil and artificial hair transplantation. **Australas J Dermatol**, v. 58, n. 3, p. e94-e96, 2017. doi: 10.1111/ajd.12499

CRISPIN, M.K. *et al.* Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. **JCI Insight**, v. 1, n. 15, p. e89776, 2016.

DHURAT, R; MATHAPATI, S. Response to microneedling treatment in men with androgenetic alopecia who failed to respond to conventional therapy. **Indian J Dermatol**, v.

60, n. 3, p. 260–263, 2015.

DHURAT, R. *et al.* A randomized evaluator blinded study of effect of microneedling in androgenetic alopecia: a pilot study. **Int J Trichology**, v. 5, n. 1, p. 6–11, 2013.

DIAZ, A.A.; MITEVA, M. Peripilar, “guttate” hypopigmentation of the scalp and idiopathic guttate hypomelanosis in frontal fibrosing alopecia. **Skin Appendage Disord**, v. 5, n. 2, p. 100-103, 2018. <https://doi.org/10.1159/000489794>.

DLOVA, N.; GOH, C.L.; TOSTI, A. Familial frontal fibrosing alopecia. **Br J Dermatol**, v. 168, n. 1, p. 220-222, 2013.

DLOVA, N.C. *et al.* Frontal fibrosing alopecia: a clinical review of 20 black patients from South Africa. **Br J Dermatol**, v.169, n. 4, p. 939-941, 2013.

DLOVA, N.C. Frontal fibrosing alopecia and lichen planus pigmentosus: is there a link? **Br J Dermatol**, v. 168, v. 2, p. 439-442, 2013.

DOCHE I. *et al.* Evidence for neurogenic inflammation in lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia pathogenic mechanism. **Exp Dermatol**, v. 29, n. 3, p. 282-285, 2018. <https://doi.org/10.1111/exd.13835>.

DODDABALLAPUR S. – Microneedling with dermaroller. **Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery**, v. 2, n.2, p. 110-111, 2009.

DOGRA, S.; YADAY, S.; SARANGAL, R. Microneedling for acne scars in Asian skin type: an effective low cost treatment modality. **J Cosmet Dermatol**, v. 13, n. 3, p. 180-187, 2014.

DONATI, A. *et al.* Facial papules in frontal fibrosing alopecia: evidence of vellus follicle involvement. **Arch Dermatol**, v. 147, n. 12, p. 1424–1427, 2011.

DONATI, A. *et al.* The use of direct immunofluorescence in frontal fibrosing alopecia. **Skin Appendage Disord**, v. 3, n. 3, p. 125–128, 2017.

DONOVAN, J.C. *et al.* Eyebrow regrowth in patients with frontal fibrosing alopecia treated with intralesional triamcinolone acetonide. **Br J Dermatol**, v. 163, n. 5, p. 1142-1144, 2010.

DRAKE, L. *et al.* The effects of finasteride on scalp skin and serum androgen levels in men with androgenetic alopecia. **J Am Acad Dermatol**, v. 41, n. 4, p. :550-554, 1999.

EL-DOMIYATI, B.M. *et al.* Microneedling therapy for atrophic acne scars: an objective evaluation. **J Clin Aesthet Dermatol**, v. 8, n. 7, p. 36–42, 2015.

EL-FAKAHANY, H.; RAOUF, H.A.; MEDHAT, W. Using automated microneedling with platelet rich plasma for treating cicatricial alopecia, recalcitrant alopecia areata and traction alopecia, case report. **J Am Acad Dermatol**, v. 74, n 5, p. AB140, 2016.

FABBROCINI, G. *et al.* Collagen induction therapy for the treatment of upper lip wrinkles. **J Dermatolog Treat**, v. 23, n. 2, p. 144–152, 2012.

FERNANDES, D. Minimally invasive percutaneous collagen induction. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am**, v. 17, n. 1, p. 51–63, 2005.

FERTIG, R. *et al.* Investigation of the plausibility of 5-alpha-reductase inhibitor syndrome. **Skin Appendage Disord**, v. 2, n. 3-4, p. 120-129, 2017.

FERTIG, R.M. *et al.* Microneedling for the treatment of hair loss? **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 32, n. 4, p. 564-569, 2018.

FINLAY, A.Y.; KHAN, G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. **Clin Exp Dermatol**, v.19, n.3, p. 210-216, 1994. Doi: [10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x)

FROES, GC; OTTONI, FA; GONTIJO, G. Anestésicos tópicos. **Surg Cosmet Dermatol**, v.2, n.2, p. 111-116, 2010.

GEORGALA, S. *et al.* Treatment of postmenopausal frontal fibrosing alopecia with oral dutasteride. **J Am Acad Dermatol**, v. 61, n. 1, p. 157-158, 2009.

HARRIES, A.G.; NAIDOO, C.; MURRELL, D.F. Skin needling as a treatment for acne scarring: an up-to-date review of the literature. **Int J Womens Dermatol**, v. 1, n. 2, p. 77–81, 2015.

HARRIES, M.J.; WONG, S.; FARRANT, P. Frontal fibrosing alopecia and increased scalp sweating: is neurogenic inflammation the common link? **Skin Appendage Disord**, v. 1, n. 4, p. 179–184, 2016.

HEPPT, M.V. *et al.* Frontal fibrosing alopecia: a retrospective analysis of 72 patients from a German academic center. **Facial Plast Surg**, v. 34 n. 1, p. 88-94, 2018.

HO, A.; SHAPIRO, J. Medical therapy for frontal fibrosing alopecia: a review and clinical approach. **J Am Acad Dermatol**, v. 81, n. 2, p. 568–580, 2019.

HOLMES, S. *et al.* Frontal Fibrosing Alopecia Severity Index (FFASI): a validated scoring system for assessing frontal fibrosing alopecia. **Br J Dermatol**, v. 175, n. 1, p. 203-207, 2016.

HOU, A. *et al.* Microneedling: a comprehensive review. **Dermatol Surg**, v. 43, n. 3, p. 321–339, 2017 .DOI: 10.1097/DSS.0000000000000924

IORIZZO, M.; TOSTI, A. Frontal Fibrosing Alopecia: an update on pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Am J Clin Dermatol**, v. 20, n. 3, p. 379-390, 2019.

KALIA, S.; DUTZ, J.P. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. **Dermatol Ther**, v. 20, n. 4, p. 160-174, 2007.

KANTI, V. *et al.* Frontal fibrosing alopecia: demographic and clinical characteristics of 490 cases. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 33, n. 10, p. 1976-1983, 2019.

KARNIK, P. *et al.* Hair follicle stem cell-specific PPAR- $\gamma$  deletion causes scarring alopecia. **J Invest Dermatol**, v. 129, n. 5, p. 1243–1257, 2009.

KOSSARD, S. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia— scarring alopecia in a pattern distribution. **Arch Dermatol**, v. 130, n. 6, p. 770–774, 1994.

KOSSARD, S.; LEE, M.S.; WILKINSON, B. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: a frontal variant of lichen planopilaris. **J Am Acad Dermatol**, v. 36, n. 1, p. 59-66, 1997.

KOSSARD, S.; LEE, M.S.; WILKINSON, B. Postmenopausal frontal-fibrosing alopecia: a frontal variant of lichen planopilaris. **J Am Acad Dermatol**, v. 36, n. 1, p. 59–66, 1997.

LACARRUBBA, F.; MICALI, G.; TOSTI, A. Absence of vellus hair in the hairline: a videodermatoscopic feature of frontal fibrosing alopecia. **Br J Dermatol**, v. 169, n. 2, p. 473–474, 2013.

LADIZINSKI, B. *et al.* Frontal fibrosing alopecia: a retrospective review of 19 patients seen at Duke University. **J Am Acad Dermatol**, v. 68, n. 5, p. 749-755, 2013.

LI K. *et al.* The microneedle roller is an effective device for enhancing transdermal drug delivery. **Int J Dermatol**, v. 51, n. 9, p. 1137-1139, 2012.

LIMA, E.A. Microneedling in facial recalcitrant melasma: report of a series of 22 cases. **An Bras Dermatol**, v. 90, n. 6, p. 919–921, 2015.

LIMA, E.V.A.; LIMA, M.A.; TAKANO, D. Microneedling experimental study and classification of the resulting injury. **Surg Cosmet Dermatol**, v. 5, n. 2, p. 110-114, 2013.

LÓPEZ- PESTAÑA, A. *et al.* Facial lesions in frontal fibrosing alopecia (FFA): clinicopathological features in a series of 12 cases. **J Am Acad Dermatol**, v. 73, n. 6, p. 987 e1–6, 2015.

MACHADO, J.L.; VIEIRA, M.S.; SANTAMARIA, N.F. O que sabemos sobre os inibidores da 5 alfa redutase? **Surg Cosmet Dermatol**, v.10, n.2, p. 97-101, 2018.

MARMOR, M.F. *et al.* American Academy of Ophthalmology: recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). **Ophthalmology**, v. 123, n. 6, p. 1386–1394, 2016.

MELLA J.M. *et al.* Efficacy and safety of finasteride therapy for androgenetic alopecia: a systematic review. **Arch Dermatol**, v. 146, n. 10, p. 1141-1150, 2010.

MESINKOVSKA, N.A. *et al.* The use of oral pioglitazone in the treatment of lichen planopilaris. **J Am Acad Dermatol**, v. 72, n. 2, p. 355-356, 2015.

MIRMIRANI, P. *et al.* Frontal Fibrosing Alopecia: an emerging epidemic. **Skin Appendage Disord**, v. 5, n. 2, p. 90–93, 2019.

MITEVA, M.; TOSTI, A. The follicular triad: a pathological clue to the diagnosis of early

frontal fibrosing alopecia. **Br J Dermatol**, v. 166, n. 2, p. 440–442, 2012.

MORENO-ARRONES O. M. *et al.* Risk factors associated with frontal fibrosing alopecia: a multicentre case-control study. **Clin Exp Dermatol**, v. 44, n. 4, p. 404-410, 2019.

MORENO-ARRONES, O.M. *et al.* Frontal fibrosing alopecia: clinical and prognostic classification. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 31, n. 10, p. 1739–1745, 2017.

MURAD, A.; BERGFELD, W. 5-alpha-reductase inhibitor treatment for frontal fibrosing alopecia: an evidence-based treatment update. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 32, n. 8, p. 1385-1390, 2018. <https://doi.org/10.1111/jdv.14930>.

OCAMPO-GARZA, S.S. *et al.* Frontal Fibrosing Alopecia: Is there a link in relatives? **Skin Appendage Disord**, v. 7, n.3, p. 206-211, 2021.

ORENTREICH, D. S; ORENTREICH N. Subcutaneous incisionless (subcision) surgery for the correction of depressed scars and wrinkles. **Dermatol Surg**, v. 21, n. 6,p. 543–549, 1995.

PINDADO-ORTEGA, C. *et al.* Effectiveness of dutasteride in a large series of patients with frontal fibrosing alopecia in real clinical practice. **J Am Acad Dermatol**, v. 85, n. 5, p. 1285-1294, 2021. Doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.093.

PIRMEZ, R. *et al.* Clinical and dermoscopic features of lichen planus pigmentosus in 37 patients with frontal fibrosing alopecia. **Br J Dermatol**, v. 175, n. 6, p. 1387–1390, 2016.

PIRMEZ, R. *et al.* Facial papules in frontal fibrosing alopecia: beyond vellus hair follicle involvement. **Skin Appendage Disord**, v. 4, n. 3,p. 145–149, 2018.

PIRMEZ, R. *et al.* Glabellar red dots in frontal fibrosing alopecia: a further clinical sign of vellus follicle involvement. **Br J Dermatol**, v. 170, n. 3, p. 745–746, 2014.

PIRMEZ, R. *et al.* Successful treatment of facial papules in frontal fibrosing alopecia with oral isotretinoine. **Skin Appendage Disord**, v. 3, n. 2, p. 111–113, 2017.

PIRMEZ, R.; ABRAHAM, L.S. Eyebrow regrowth in patientes with frontal fibrosing alopecia treated with low-dose oral minoxidil. **Skin Appendage Disord**, v. 7, n. 2, p. 112-114, 2021. Doi: 10.1159/000511744

POBLET, E. *et al.* Frontal fibrosing alopecia versus lichen planopilaris: a clinicopathological study. **Int J Dermatol**, v. 45, n. 4, p. 375–380, 2006.

PRATSOU, P.; GACH, J. Severe systemic reaction associated with skin microneedling therapy in 2 sisters: a previously unrecognized potential for complications? **J Am Acad Dermatol**, v. 68, n. 4, p. AB219, 2013.

RAKOWSKA, A. *et al.* Efficacy of isotretinoin and acitretin in treatment of frontal fibrosing alopecia: retrospective analysis of 54 cases. **J Drugs Dermatol**, v. 16, n. 10, p. 988–992, 2017.

RAMOS, P.M. *et al.* Risk factors for frontal fibrosing alopecia: A case-control study in a multiracial population. **J Am Acad Dermatol**, v. 84, n. 3, p. 712-718, 2021. doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.076.Epub 2020 Aug 22.

REZENDE, H.D.; DIAS, M.F.R.G; TRUEB, R.M. A Comment on the post-finasteride syndrome. **Int J Trichology**, v. 10, n. 6, p. 255-261, 2018. doi: 10.4103/ijt.ijt\_61\_18.

ROBINSON, G. *et al.* Sunscreen and Frontal Fibrosing Alopecia: a review. **J Am Acad Dermatol**, v. 82, n. 3, p. 723-728 ,2019. doi: [https:// doi.org/10.1016/j.jaad.2019.09.085](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.09.085).

ROSSI, A. *et al.* Minoxidil use in dermatology, side effects and recente patents. **Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.** , v. 6, n.2 , p. 130-136, 2012.

ROZNER, R. *et al.* Safety of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors and spironolactone in breast cancer patients receiving endocrine therapies. **Breast Cancer Res Treat**, v. 174, n. 1, p. 15-26, 2019.

SACEDA-CORRALO, D. *et al.* Association of inflammation with progression of hair loss in women with Frontal Fibrosing Alopecia. **JAMA Dermatol**, v. 156, n. 6, p. 700-702, 2020. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0359

SACEDA-CORRALO, D. *et al.* Development and validation of the frontal fibrosing alopecia severity score. **J Am Acad Dermatol.**, v. 78, n. 3, p. 522-529, 2018.

SACEDA-CORRALO, D. *et al.* Trichoscopic features of mild frontal fibrosing alopecia. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 35, n. 3, p. E205-e205, 2021. doi: [10.1111/jdv.16920](https://doi.org/10.1111/jdv.16920)

SAGI, L.; TRAU, H. The Koebner phenomenon. **Clin Dermatol**. v. 29, n. 2, p. 231-236, 2011.

SALLOUM *et al.*, Microneedling In Vitiligo: a systematic review. **Dermatol Ther**. v. 33, n. 6, p. e 14297, 2020.

SAMRAO, A.; CHEW, A.L.; PRICE, V. Frontal fibrosing alopecia: a clinical review of 36 patients. **Br J Dermatol**, v. 163 n. 6, p. 1296- 1300, 2010.

SOLTANI-ARABSHANI, R. *et al.* Facial allergic granulomatous reaction and systemic hypersensitivity associated with microneedle therapy for skin rejuvenation. **JAMA Dermatol**, v. 150, n. 1, p. 68-72, 2014.

STRAZZULLA, L.C. *et al.* Novel treatment using low-dose naltrexone for lichen planopilaris. **J Drugs Dermatol**, v. 16, n. 11, p. 1140-1142, 2017.

STRAZZULLA, L.C. *et al.* Prognosis, treatment, and disease outcomes in frontal fibrosing alopecia: a retrospective review of 92 cases. **J Am Acad Dermatol**, v. 78, n. 1, p. 203-205, 2018.

SUCHONWANIT, P. *et al.* Frontal fibrosing alopecia in Asians: a retrospective clinical study. **Int J Dermatol**, n. 59, v. 2, p. 184-190, 2020.

TAGUTI, P.; DUTRA, H.; TRUEB, R.M. Lichen Planopilaris caused by wig attachment: a case of Koebner phenomenon in Frontal Fibrosing Alopecia. **Int J Trichology**, v. 10, n. 4, p.172-174, 2018.

THOMPSON, C.T. *et al.* Identification of titanium dioxide on the hair shaft of patients with and without frontal fibrosing alopecia: a pilot study of 20 patients. **Br J Dermatol**, v. 181, n. 1, p. 216-217, 2019. <https://doi.org/10.1111/bjd.17639>.

TOLEDO-PASTRANA, T.; GARCIA-HERNANDEZ, M.J.; CAMACHO-MARTINEZ, F.

Perifollicular erythema as trichoscopy sign of progression in frontal fibrosing alopecia. **Int J Trichology**, v. 5, n. 3, p. 151–153, 2013.

TOSTI, A.; MITEVA, M.; TORRES, F. Lonely hair: a clue to the diagnosis of frontal fibrosing alopecia. **Arch Dermatol**, v. 147, n. 10, p. 1240, 2011.

TZIOTZIOS, C. *et al.* Familial frontal fibrosing alopecia. **J Am Acad Dermatol**, v. 73, n. 1, p. e37, 2015.

TZIOTZIOS, C. *et al.* Genome-wide association study in frontal fibrosing alopecia identifies four susceptibility loci including HLA-B\*07:02. **Nat. Commun**, v. 10, n. 1, p. 1150, 2019.

VAÑÓ-GALVÁN, S. *et al.* Antiandrogenic drugs, a therapeutic option for frontal fibrosing alopecia patients. **J Am Acad Dermatol**, v. 74, n. 4, p. e77, 2016.

VAÑÓ-GALVÁN, S. *et al.* Depression of the frontal veins: a new clinical sign of frontal fibrosing alopecia. **J Am Acad Dermatol**, v. 72, n. 6, p. 1087–1088, 2015.

VAÑÓ-GALVÁN, S. *et al.* Frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 355 patients. **J Am Acad Dermatol**, v. 70, n. 4, p. 670-678, 2014.

VAÑÓ-GALVÁN, S. *et al.* Hair transplant in frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 51 patients. **J Am Acad Dermatol**, v. 81, n. 3, p. 865-866, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.05.031>

VAÑÓ-GALVÁN, S. *et al.* Updated diagnostic criteria for frontal fibrosing alopecia. **J Am Acad Dermatol**, v. 78, n. 1, p. e21–e22, 2018.

VILLANI, A. *et al.* Review of orak minoxidil as treatment of hair disorders: in search of the perfect dose. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 35, n. 7, p. 1485-1492, 2021. Doi: 10.1111/jdv.17216.

WÁSKIEL-BURNAT, A. *et al.* The value of dermoscopy in diagnosing eyebrow loss in patients with alopecia areata and frontal fibrosing alopecia. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 33, n. 1, p. 213-219, 2019.

WILLIAMSON, D.; GONZALEZ, M.; FINLAY, A.Y. The effect of hair loss on quality of

life. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 15, n. 2, p. 137–139, 2001.

WONG, D.; GOLDBERG, L.J. The depth of inflammation in frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: a potential distinguishing feature. **J Am Acad Dermatol**, v. 76, n. 6, p. 1183–1184, 2017.

YANG, C.C. *et al.* Tofacitinib for the treatment of lichen planopilaris: a case series. **Dermatol Ther**, v. 31, n. 6, p. e12656, 2018.

## APÊNDICES E ANEXOS

### APÊNDICE A

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO VIA PACIENTE

O senhor (a) está sendo convidado (a) a participar da pesquisa “EFICÁCIA E SEGURANÇA DA INDUÇÃO PERCUTÂNEA DE COLÁGENO POR AGULHAS NO TRATAMENTO DA ALOPÉCIA FRONTAL FIBROSANTE” neste hospital. A pesquisa tem o objetivo de determinar e reconhecer a importância desse método no tratamento dessa doença.

Caso o senhor(a) aceite participar deste estudo, será realizado uma avaliação inicial e será necessária a realização de alguns exames, com o objetivo de estabelecer relações entre a alopecia frontal fibrosante, que é a doença responsável pela diminuição dos pelos das sobrancelhas e couro cabeludo, e a presença de outras doenças. A técnica de indução percutânea por agulhas, nome do procedimento ao qual será submetido, envolve o uso de aparelho chamado dermaroller, semelhante a um "rolo de pintura," que apresenta em toda sua superfície, pequenas e finas agulhas separadas entre si, que tem como objetivo provocar pequenos orifícios no couro cabeludo. Estes orifícios levam a uma pequena quantidade de sangramento local. Neste estudo, pretendemos avaliar se determinadas substâncias presentes neste sangramento local teriam efeitos benéficos para a alopecia frontal fibrosante. Os riscos associados ao procedimento envolvem aparecimento de vermelhidão, desconforto e “inchaço” no local, além de pequeno risco de infecções após o procedimento, que é reduzido pela limpeza realizada antes do procedimento e pelo fechamento quase imediato dos pequenos orifícios causados. O desenvolvimento de irritação no local pela aplicação do anestésico tópico e dos produtos utilizados para a limpeza local durante o procedimento também podem ocorrer, embora sejam pouco frequentes. Esse procedimento será realizado no ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, em um total de 4 sessões, espaçadas entre si pelo intervalo de tempo de 1 mês. Haverá ainda, se necessário, e caso haja concordância por parte do senhor(a), análise de informações contidas em seu prontuário.

Dentre as normas previstas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa Saúde/Ministério da Saúde, destacamos o compromisso da garantia de que você pode:

1. Ter acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para retirar algumas dúvidas.
2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. Não haverá divulgação de seu nome ou de qualquer outra informação que ponha em risco sua privacidade e anonimato, bem como as informações coletadas serão utilizadas somente neste estudo.
4. Caso haja algum tipo de complicação decorrente da sua participação na pesquisa, será garantido acompanhamento gratuito e integral pelo tempo que for necessário, bem como encaminhamento clínico, caso sejam evidenciados problemas de saúde que não haviam sido identificados previamente.

Os benefícios deste estudo podem não retornar de forma direta para você, mas irá contribuir para um maior conhecimento científico sobre tipos de tratamento alternativos no



## **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO VIA PESQUISADOR**

O senhor (a) está sendo convidado (a) a participar da pesquisa “EFICÁCIA E SEGURANÇA DA INDUÇÃO PERCUTÂNEA DE COLÁGENO POR AGULHAS NO TRATAMENTO DA ALOPÉCIA FRONTAL FIBROSANTE” neste hospital. A pesquisa tem o objetivo de determinar e reconhecer a importância desse método no tratamento dessa doença.

Caso o senhor(a) aceite participar deste estudo, será realizado uma avaliação inicial e será necessária a realização de alguns exames, com o objetivo de estabelecer relações entre a alopecia frontal fibrosante, que é a doença responsável pela diminuição dos pelos das sobrancelhas e couro cabeludo, e a presença de outras doenças. A técnica de indução percutânea por agulhas, nome do procedimento ao qual será submetido, envolve o uso de aparelho chamado dermaroller, semelhante a um "rolo de pintura," que apresenta em toda sua superfície, pequenas e finas agulhas separadas entre si, que tem como objetivo provocar pequenos orifícios no couro cabeludo. Estes orifícios levam a uma pequena quantidade de sangramento local. Neste estudo, pretendemos avaliar se determinadas substâncias presentes neste sangramento local teriam efeitos benéficos para a alopecia frontal fibrosante. Os riscos associados ao procedimento envolvem aparecimento de vermelhidão, desconforto e “inchaço” no local, além de pequeno risco de infecções após o procedimento, que é reduzido pela limpeza realizada antes do procedimento e pelo fechamento quase imediato dos pequenos orifícios causados. O desenvolvimento de irritação no local pela aplicação do anestésico tópico e dos produtos utilizados para a limpeza local durante o procedimento também podem ocorrer, embora sejam pouco frequentes. Esse procedimento será realizado no ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, em um total de 4 sessões, espaçadas entre si pelo intervalo de tempo de 1 mês. Haverá ainda, se necessário, e caso haja concordância por parte do senhor(a), análise de informações contidas em seu prontuário.

Dentre as normas previstas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa Saúde/Ministério da Saúde, destacamos o compromisso da garantia de que você pode:

1. Ter acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para retirar algumas dúvidas.
2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. Não haverá divulgação de seu nome ou de qualquer outra informação que ponha em risco sua privacidade e anonimato, bem como as informações coletadas serão utilizadas somente neste estudo.
4. Caso haja algum tipo de complicação decorrente da sua participação na pesquisa, será garantido acompanhamento gratuito e integral pelo tempo que for necessário, bem como encaminhamento clínico, caso sejam evidenciados problemas de saúde que não haviam sido identificados previamente.

Os benefícios deste estudo podem não retornar de forma direta para você, mas irá contribuir para um maior conhecimento científico sobre tipos de tratamento alternativos no tratamento da Alopecia Frontal Fibrosante, já que não há tratamento considerado eficaz para essa doença, sendo a sua participação neste estudo voluntária.

Ao participar desta pesquisa, o(a) senhor(a) não terá nenhum tipo de despesa em qualquer fase do estudo, bem como o SUS ou planos de saúde também não serão onerados



**APÊNDICE B****FICHA DE ACOMPANHAMENTO PACIENTES AFF**

Nome: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Critérios de Elegibilidade:**

- Idade entre 18-70 anos  
 Doença de progressão lenta/ estável  
 Ausência de Gestação  
 Ausência de doenças com fenômeno de Koebner  
 Ausência de infecções ativas  
 Ausência de alergias a produtos tópicos  
 Ausência de Transtornos psiquiátricos/ doenças clínicas descompensadas

**DADOS GERAIS**

Idade menopausa: \_\_\_\_\_

História Familiar de Alopecia SIM ( ) NÃO ( ) Quem? Qual (is)?  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_Comorbidades e ano de início:  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_Cirurgias prévias:  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_Uso prévio de produtos tópicos em face - Quais? Frequência? Há quanto tempo?  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_**DADOS DA AFF**Início dos sintomas:  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_Acometimento de supercílios?  
 \_\_\_\_\_Tratamentos prévios realizados:  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

---



---



---

**Exames complementares**

	<b>Data</b>	<b>Resultado</b>
<b>Biópsia</b>		
<b>FAN</b>		
<b>TSH/T4L</b>		
<b>Anti-TPO:</b>		
<b>Anti-tireoglobulina</b>		
<b>Anti-tireoglobulina</b>		
<b>Outros</b>		

**EXAME DERMATOLÓGICO**

Sinal da franja: SIM ( ) NÃO ( )

Pelos miniaturizados: SIM ( ) NÃO ( )

Teste de tração: SIM ( ) NÃO ( )

Acometimento supercílios: SIM ( ) NÃO ( )

Presença de pápulas em face: SIM ( ) NÃO ( )

Grau de eritema: \_\_\_\_\_ Grau de descamação perifolicular

\_\_\_\_\_

Descrição dermatoscopia:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Avaliação Fotográfica**

	<b>Data</b>		<b>Data</b>
<b>Pré-tratamento (3m antes)</b>		<b>Sessão 4</b>	
<b>Sessão 1</b>		<b>Semana 4</b>	
<b>Sessão 2</b>		<b>Semana 12</b>	
<b>Sessão 3</b>			

**Medida Recesso Frontotemporal – glabella:**

	<b>Comprimento (mm)</b>
<b>Pré-tratamento (3m antes)</b>	

<b>Sessao 1</b>	
<b>Sessão 2</b>	
<b>Sessão 3</b>	
<b>Sessão 4</b>	
<b>Semana 4</b>	
<b>Semana 12</b>	

**Medida Recesso Fronto-temporal para supercílio:**

	<b>Medida (Supercílio D)</b>	<b>Medida (Supercílio E)</b>
<b>Pré-tratamento (3m antes)</b>		
<b>Sessao 1</b>		
<b>Sessão 2</b>		
<b>Sessão 3</b>		
<b>Sessão 4</b>		
<b>Semana 4</b>		

**APÊNDICE C****QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO TRICOSCÓPICA**

1) Em qual foto você percebe menor atividade da doença ( A,B ou C) ?

2)Em qual parâmetro você observou a melhora( eritema, descamação, densidade capilar)?

- Eritema
- Descamação
- Densidade capilar
- White dots*
- Yellow dots*
- Quantidade de pelos tipo *velus*
- Outro \_\_\_\_\_
- Não observei diferença significativa entre as fotos

## ANEXO A

### ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA - DLQI

Este questionário visa a medir o quanto o problema de pele que você tem afetou sua vida durante a semana que passou. Escolha apenas uma resposta para cada pergunta e marque um X sobre a alternativa correspondente:

1. O quanto sua pele foi afetada durante a semana que passou por causa de coceira, inflamação, dor ou queimação? 3 realmente muito ( ) 2 bastante ( ) 1 um pouco ( ) 0 nada ( )

2. Quanto constrangimento ou outro tipo de limitação foi causado por sua pele durante a semana que passou? 3 realmente muito ( ) 2 bastante ( ) 1 um pouco ( ) 0 nada ( )

3. O quanto sua pele interferiu nas suas atividades de compras ou passeios, em casa ou locais públicos, durante a semana que passou? 3 realmente muito ( ) 2 bastante ( ) 1 um pouco ( ) 0 nada ( )

4. Até que ponto sua pele interferiu na semana que passou com relação às roupas que você normalmente usa? 3 realmente muito ( ) 2 bastante ( ) 1 um pouco ( ) 0 nada ( )

5. O quanto sua pele afetou qualquer uma das suas atividades sociais ou lazer na semana que passou? 3 realmente muito ( ) 2 bastante ( ) 1 um pouco ( ) 0 nada ( )

6. Quão difícil foi para você praticar esportes durante a semana que passou? 3 realmente muito ( ) 2 bastante ( ) 1 um pouco ( ) 0 nada ( )

7. Sua pele impediu que você fosse trabalhar ou estudar durante a semana que passou? 3 sim ( ) 0 não ( ) 0 sem relevância ( )

Em caso negativo, sua pele já foi problema para você no trabalho ou na vida escolar? 2 bastante ( ) 1 um pouco ( ) 0 nada ( )

8. Quão problemática se tornou sua relação com o(a) parceiro(a), amigos próximos ou parentes, por causa de sua pele? 3 realmente muito ( ) 2 bastante ( ) 1 um pouco ( ) 0 nada/Sem relevância ( )

9. Até que ponto sua pele criou dificuldades na sua vida sexual na semana que passou? 3 realmente muito ( ) 2 bastante ( ) 1 um pouco ( ) 0 nada/Sem relevância ( )

10. Até que ponto seu tratamento dermatológico criou problemas para você na semana que passou? 3 realmente muito ( ) 2 bastante ( ) 1 um pouco ( ) 0 nada/Sem relevância ( )

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data

\_\_\_\_\_

Assinatura e Carimbo do Médico

**ANEXO B**

**LIQUEN PLANOPILARIS ACTIVITY INDEX ( LPPAI)**

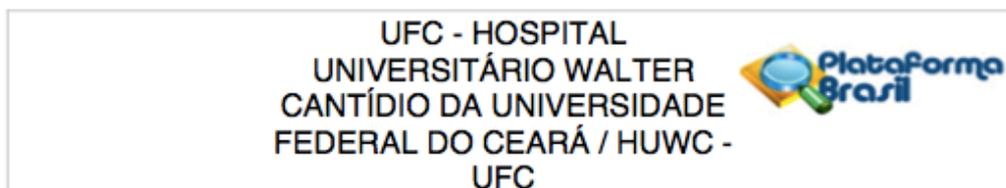
Date of visit				
LPPAI (see below)				
<b>SCALE: 0-3</b>				
A Pruritus				
B Pain				
C Burning				
D Erythema				
E Perifollic erythema				
F Perifollicular scale				
Crusting				
Pustules				
Pull test: Anagen/Total (0=-, 1=+)				
Spreading? no (0) ? (1) yes (2)				
Dimensions / Extent				
Loss follicular mark				
Tufting				
Telangiectasia				
Atrophy				
Pigment change				
Other skin, nail, mucous membrane				
<b>Labs</b>				
CBC				
AST/ALT/Alk Phos				
G6PD				
Eye exam				
BUN/CR				
Blood Pressure				
<b>Culture &amp; Sensitivities</b>				
<b>Treatment/ Comments</b>				
<b>Biopsy</b>				
<b>Photographs</b>				
<b>F/u visit:</b>				

LPPAI (0-10) = (A+B+C+D+E+F)/3 + 2.5(pull test) + 1.5(spread/2)

Scale: 0 = negative    1 = +/-    2 = +    3 = ++,+++

## ANEXO C

**PARECER CONSUBSTANCIADO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO HUWC**



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** EFICÁCIA E SEGURANÇA DA INDUÇÃO PERCUTÂNEA DE COLÁGENO POR AGULHAS NO TRATAMENTO DA ALOPÉCIA FRONTAL FIBROSANTE

**Pesquisador:** Emily Mourão Soares Lopes

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 97377218.0.0000.5045

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.219.258

**Apresentação do Projeto:**

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1191453.pdf de 24/10/2018) e do Projeto Detalhado (Projeto\_detalhado\_NOVO.pdf de 24/10/2018).

Projeto visa estudar o tratamento da alopecia frontal fibrosante (AFF) é uma alopecia cicatricial e tratamento com microagulhamento. Serão selecionados pacientes com diagnóstico clínico de AFF em acompanhamento no ambulatório de Dermatologia do HUWC. Como tratamento será utilizado aparelho de dermaroller (Dr. Roller) com agulhas equidistantes que possuem 0,07 mm de diâmetro e 1,5 mm de comprimento, resultando em sangramento em pequenos pontos (orvalho) como objetivo final. Antes da realização do procedimento no couro cabeludo, será realizada limpeza da região com solução de clorexidina (Rhioex – 0,5%), a qual será seguida de anestesia tópica com lidocaína e bloqueio dos nervos supraorbital e supratrocLEAR, para pacientes que não tolerem o procedimento somente com anestesia tópica. Para pacientes mais sensíveis a dor, será realizada anestesia infiltrativa com lidocaína (Hypocaina 20mg/g + 0,005mg/ml). Após anestesia local efetiva, o dermaroller será aplicado em regiões do couro cabeludo no

<b>Endereço:</b> Rua Coronel Nunes de Melo, 1142			
<b>Bairro:</b> Rodolfo Teófilo	<b>CEP:</b> 60.430-270		
<b>UF:</b> CE	<b>Município:</b> FORTALEZA		
<b>Telefone:</b> (85)3366-8589	<b>Fax:</b> (85)99267-4630	<b>E-mail:</b> cephuwc@huwc.ufc.br	

UFC - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO WALTER  
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -  
UFC



Continuação do Parecer: 4.219.258

sentido dos fios e nas áreas de alopecia, em direções horizontal, vertical e diagonal, cerca de 10 vezes em cada direção. O procedimento será repetido a quatro semanas durante um período de até seis meses, totalizando 6 sessões. Será prescrito uso domiciliar Minoxidil 5% solução (Aloxidil – Theraskin) à noite. Critérios de Inclusão: Serão incluídos no estudo pacientes com idade entre 18 a 70 anos, que estejam em acompanhamento pelo ambulatório de Dermatologia do HUWC, que apresentem doença estável ou em progressão lenta nos últimos 6 meses, que aceitem participar do estudo após lerem e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido. Orçamento: R\$ 32.400. Cronograma: Agosto de 2018 - julho de 2019.

**Objetivo da Pesquisa:**

Geral: Avaliar eficácia e segurança do microagulhamento no tratamento da Alopecia Frontal Fibrosante. Específicos: Determinar proporção de pacientes que apresentou parada de progressão ou melhora da AFF após microagulhamento; Analisar características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com AFF; Avaliar a existência de fatores de risco/condições associadas ao desenvolvimento de AFF; Avaliar a qualidade de vida dos pacientes com AFF antes e depois do tratamento; Descrever efeitos adversos relacionados ao microagulhamento.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O pesquisador descreve:

Os riscos associados ao procedimento envolvem aparecimento de eritema, dor e edema local, além do baixo risco de infecções pós-procedimento, limitado pelo fechamento quase imediato das micro injúrias induzidas. O desenvolvimento de reações de dermatite de contato secundárias ao uso de produtos tópicos locais também pode ocorrer.

Quanto aos benefícios descreve: Benefícios: Os benefícios deste estudo retornarão de forma indireta, na medida em que irá aprimorar o conhecimento científico a respeito de modalidades terapêuticas alternativas no tratamento da Alopecia Frontal Fibrosante.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Projeto\_detalhado Termo\_de\_Consentimento

Carta\_de\_Anuencia

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1142  
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-270  
UF: CE Município: FORTALEZA  
Telefone: (85)3366-8589 Fax: (85)99267-4630 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO WALTER  
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -  
UFC**



Continuação do Parecer: 4.219.258

Declaracao\_Fiel

Declaracao\_de\_Concordancia

Termo\_de\_Ciencia

Termo\_de\_Compromisso

Folha\_de\_Rosto

Orçamento detalhado

Novo TCLE atendendo as recomendações da coleta

Cronograma 2020

Carta resposta CEP

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A pesquisadora atendeu às recomendações da CONEP. Pesquisa sem óbices ético.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

A pesquisadora deverá retornar com relatório final de sua pesquisa a este CEP

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1191453.pdf	13/08/2020 19:33:26		Aceito
Parecer Anterior	Parecer_CEP.pdf	13/08/2020 19:32:27	Emily Mourão Soares Lopes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado_2020.docx	13/08/2020 19:31:47	Emily Mourão Soares Lopes	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_PENDENCIAS.docx	13/08/2020 19:29:50	Emily Mourão Soares Lopes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_AGOSTO_2020.docx	13/08/2020 19:25:35	Emily Mourão Soares Lopes	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_PROJETO_2020.docx	13/08/2020 19:24:53	Emily Mourão Soares Lopes	Aceito
Orçamento	Orcamento_detalhado_NOVO.pdf	24/10/2018 22:17:30	Emily Mourão Soares Lopes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_Compromisso.pdf	27/08/2018 22:32:12	Emily Mourão Soares Lopes	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	27/08/2018	Emily Mourão	Aceito

**Endereço:** Rua Coronel Nunes de Melo, 1142

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-270

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8589

**Fax:** (85)99267-4630

**E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO WALTER  
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -  
UFC



Continuação do Parecer: 4.219.258

Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	22:30:15	Soares Lopes	Aceito
----------------	--------------------	----------	--------------	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

FORTALEZA, 18 de Agosto de 2020

---

**Assinado por:**  
**Maria Helane Costa Gurgel**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Coronel Nunes de Melo, 1142  
**Bairro:** Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-270  
**UF:** CE **Município:** FORTALEZA  
**Telefone:** (85)3366-8589 **Fax:** (85)99267-4630 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

## ANEXO D

## APROVAÇÃO REGISTRO BRASILEIRO DE ENSAIOS CLÍNICOS – REBEC



The screenshot displays the ReBEC web application interface. At the top left is the ReBEC logo with the text "Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos". To the right, there is a "Languages" dropdown menu and a user profile for "emilymourao". Below the header, a navigation breadcrumb shows "Viewer" > "Submission" > "Summary". A sidebar on the left contains links for "Painel Inicial", "Nova submissão", and "Help". The main content area features a progress bar with 11 steps: Summary, Identification (1), Attachments, Sponsors, Health conditions, Intervention, Recruitment, Study type, Outcomes, Contacts, Summary Results (10), and Data Sharing Plan (11). Below the progress bar, the trial details are shown:

Title	Eficácia e segurança da Indução percutânea de colágeno por agulhas( IPCA) no tratamento da Alopecia Frontal Fibrosante.
Status	approved