ALINE ROBERTA CAMPOS DONATI JORGE

**Caracterização clínica e laboratorial do
acometimento dos folículos velos e da epiderme
da face, pescoço e região anterossuperior do
tórax na alopecia frontal fibrosante**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Dermatologia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Romiti

**SÃO PAULO
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Jorge, Aline Roberta Campos Donati
Caracterização clínica e laboratorial do
acometimento dos folículos velos e da epiderme da
face, pescoço e região anterossuperior do tórax na
alopecia frontal fibrosante / Aline Roberta Campos
Donati Jorge. -- São Paulo, 2018.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Dermatologia.
Orientador: Ricardo Romiti.

Descritores: 1.Alopecia 2.Cabelo 3.Folículo
piloso 4.Epiderme 5.Líquen plano 6.Dermoscopia
7.Histologia 8.Microscopia confocal

USP/FM/DBD-287/2018

Responsável: Eidi Raquel Franco Abdalla - CRB-8/4901

AGRADECIMENTOS

A todos os pacientes, em especial aos pacientes com alopecia frontal fibrosante, pela confiança e entrega.

Aos funcionários do departamento de dermatologia e à equipe do laboratório de dermatopatologia do HCFMUSP, pelo apoio durante meus anos de trabalho no hospital.

À equipe médica do ambulatório de tricoses do HCFMUSP, em especial as colegas Alessandra Anzai, Andréia Munck, Carolina Costa, Camila Gavioli, Cíntia Martins e Karina Lopes, pela ajuda na coleta de dados clínicos.

Às colegas Ticiane Diniz e Kedima Nassif, pela ajuda na obtenção das imagens de microscopia confocal.

À minha mestra, Dra. Neusa Valente, pela co-investigação na segunda parte do trabalho e por todos os ensinamentos.

À Dra. Gisele Rezze, por sua orientação e co-investigação na terceira parte do trabalho.

À estatística Carla Machado, pelo excelente trabalho realizado.

A meu orientador, Dr. Ricardo Romiti, pela responsabilidade confiada.

À Prof. Dra. Mirian Sotto, pelo constante incentivo à pesquisa e pelas melhorias do texto.

Ao Dr. Sergio Hirata, pelos conselhos e revisão cuidadosa do texto.

Aos membros da banca de qualificação, Dra. Raquel Leão, Prof. Dr. Paulo Criado e Dra. Neusa Valente, por suas críticas e sugestões para melhoria deste trabalho.

Aos membros da banca de defesa, Dra. Neusa Valente, Dr. Francisco Paschoal, Dra. Regia Patriota e Dr. Nilton Di Chiacchio, bem como aos suplentes Dra. Juliana Casagrande, Dra. Raquel Leão, Dra. Valéria Aoki, Dra. Sandra Lopes e Dra. Celina Maruta, pelo tempo e trabalho dispensados na análise crítica deste material.

Ao Dr. Luiz Guilherme M. Castro, pelas oportunidades e orientação profissional durante o início de minha carreira na dermatologia.

Ao Dr. Nilton Di Chiacchio, pelo exemplo de liderança e por possibilitar a realização de um sonho profissional.

Aos especialistas internacionais Dra. Antonella Tosti, Dr. Pascal Reygagne e Dra. Maria Hordinsky, pela generosidade em compartilhar seus conhecimentos.

Aos dermatologistas que compartilham a paixão pelo estudo da tricologia, em particular a minha sócia Priscila Kakizaki, pela parceria e amizade.

A todos os meus “filhos tricológicos”, para incentivar o estímulo a pesquisa.

A meus amigos e família, em especial a meus tios médicos Violante Assis, Lourdes Costa, Ronaldo Costa e Rui Donati, a quem admiro como pessoas e profissionais.

A meus pais, por tudo.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de quadros

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Conceitos Gerais	2
1.1.1	Folículo piloso	2
1.1.2	Pelos terminais e pelos velos	3
1.1.3	Couro cabeludo	3
1.1.4	Alopecia	4
1.2	Alopecia Frontal Fibrosante	6
1.2.1	Histórico	6
1.2.2	Epidemiologia	7
1.2.3	Etiologia	9
1.2.4	Quadro clínico	12
1.2.5	Relação cronológica entre a perda dos cabelos e os outros achados da doença	27
1.3	Justificativa	30
2	OBJETIVOS	31
2.1	Geral	32
2.2	Específicos	32
3	MÉTODOS	34
3.1	Parte I: Estudo clínico em uma série de pacientes com AFF	36
3.1.1	Critérios de inclusão	36
3.1.2	Critérios de exclusão	36
3.1.3	Dados clínicos	36
3.1.4	Exame físico	37
3.1.5	Exame dermatoscópico	37
3.2	Parte II: Estudo caso-controle para avaliação da espessura epidérmica através de exames histológicos	38
3.2.1	Critérios de inclusão	38
3.2.2	Critérios de exclusão	38
3.2.3	Avaliação histológica da espessura epidérmica	39
3.3	Parte III: Estudo caso-controle para avaliação da espessura epidérmica e da densidade folicular através de microscopia confocal de reflectância a laser	40
3.3.1	Critérios de inclusão	40

3.3.2	Critérios de exclusão.....	40
3.3.3	Dados clínicos e de exame físico.....	41
3.3.4	Avaliação “in vivo” da espessura epidérmica através do exame de microscopia confocal de reflectância a laser.....	41
3.3.5	Avaliação “in vivo” da densidade folicular através do exame de microscopia confocal de reflectância a laser.....	43
3.4	Análise de Dados.....	44
3.4.1	Parte I: Estudo clínico em uma série de pacientes com AFF.....	44
3.4.2	Parte II: Estudo caso-controle para avaliação da espessura epidérmica através de exames histológicos.....	45
3.4.3	Parte III: Estudo caso-controle para avaliação da espessura epidérmica através de microscopia confocal de reflectância.....	45
4	RESULTADOS.....	48
4.1	Parte I: Estudo clínico em uma série de pacientes com AFF.....	49
4.2	Parte II: Estudo caso-controle para avaliação da espessura epidérmica através de exames histológicos.....	54
4.3	Parte III: Estudo caso-controle para avaliação da espessura epidérmica e da densidade folicular através de microscopia confocal de reflectância a laser.....	58
5	DISCUSSÃO.....	64
5.1	Caracterização do Acometimento dos Folículos Velos.....	66
5.1.1	Avaliação clínica do acometimento dos folículos velos.....	66
5.1.2	Avaliação microscópica do acometimento dos folículos velos.....	72
5.1.3	Considerações gerais sobre o acometimento dos folículos velos na AFF.....	73
5.2	Caracterização do Acometimento Epidérmico.....	74
5.2.1	Avaliação clínica do acometimento epidérmico.....	75
5.2.2	Avaliação microscópica da espessura epidérmica.....	77
5.2.3	Considerações gerais sobre o acometimento da epiderme na AFF.....	83
5.3	Considerações Gerais do Acometimento Fora do Couro Cabeludo na AFF.....	87
6	CONCLUSÕES.....	88
7	ANEXOS.....	92
8	REFERÊNCIAS.....	105

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACP	- Alopecia cicatricial primária
AFF	- Alopecia frontal fibrosante
AGA	- Alopecia androgenética
AUC	- Área sob a curva
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
DP	- Desvio padrão
FP	- Folículo piloso
GS	- Glândula sebácea
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HE	- Hematoxilina e eosina
Ig	- Imunoglobulina
IIQ	- Intervalo interquartil
LP	- Líquen plano
LPP	- Líquen plano pilar
MCRL	- Microscopia confocal de reflectância a laser
MPE	- Músculo pilo-erector
NAHRS	- <i>North American Hair Research Society</i> (Sociedade Norte Americana de Pesquisa em Cabelos)
ROC	- <i>Receiving Operator Curve</i>

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Dados epidemiológicos das principais séries de alopecia frontal fibrosante publicadas	8
Quadro 2 - Comparação dos achados de acometimento dos folículos velos (diminuição de pelos velos à dermatoscopia e presença de pápulas e pontos vermelhos foliculares) deste estudo com dados da literatura.....	68
Quadro 3 - Comparação da frequência de lesões discrômicas em pacientes com alopecia frontal fibrosante deste estudo com a da literatura	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados demográficos e de história em 37 pacientes com alopecia frontal fibrosante	49
Tabela 2 -	Frequência de acometimento dos folículos velos (diminuição de pelos velos à dermatoscopia e presença de pápulas da face e pontos vermelhos foliculares) em 37 pacientes com alopecia frontal fibrosante	50
Tabela 3 -	Localização das pápulas da face em 22 pacientes com alopecia frontal fibrosante	51
Tabela 4 -	Frequência das lesões discrômicas e atrofia cutânea avaliada clinicamente em 37 pacientes com alopecia frontal fibrosante	51
Tabela 5 -	Localização das lesões hiperocrômicas compatíveis com diagnóstico de líquen plano pigmentoso em 19 pacientes com alopecia frontal fibrosante	51
Tabela 6 -	Associação entre o acometimento dos folículos velos (diminuição de pelos velos à dermatoscopia e presença de pápulas e pontos vermelhos foliculares) e o acometimento da epiderme (lesões discrômicas e atrofia clinicamente avaliada) com o fototipo e o local de acometimento dos pelos terminais do corpo em 37 pacientes com alopecia frontal fibrosante	54
Tabela 7 -	Distribuição dos locais de coleta das biópsias dos pacientes com alopecia frontal fibrosante e as respectivas indicações de biópsia	56
Tabela 8 -	Descrição e comparação dos achados clínicos e de microscopia confocal de reflectância a laser entre pacientes com alopecia frontal fibrosante e controles	59
Tabela 9 -	Correlações entre achados de microscopia confocal de reflectância a laser, dados clínicos e de história dos pacientes com alopecia frontal fibrosante	60
Tabela 10 -	Correlações dos achados de microscopia confocal de reflectância a laser com madarose e presença de pápulas da face nos pacientes com alopecia frontal fibrosante	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Perifoliculite liquenoide com fibroplasia concêntrica ao redor dos folículos ao exame histopatológico de couro cabeludo em paciente com alopecia frontal fibrosante	5
Figura 2 -	Alopecia em faixa acometendo a linha de implantação fronto-temporal em paciente com alopecia frontal fibrosante	12
Figura 3 -	Área alopécica cicatricial com sinais inflamatórios peripilares observada em casos de alopecia frontal fibrosante	13
Figura 4 -	Acometimento de supercílios em paciente com alopecia frontal fibrosante	15
Figura 5 -	Dermatoscopia da linha de implantação do couro cabeludo	18
Figura 6 -	Pápulas da face	19
Figura 7 -	Pontos vermelhos foliculares localizados na glabella em paciente com alopecia frontal fibrosante.....	20
Figura 8 -	Máculas hipercrômicas em face e pescoço denominadas liquen plano pigmentoso em paciente com alopecia frontal fibrosante	22
Figura 9 -	Lesões vitiligoides localizadas na borda anterior do couro cabeludo e no pescoço em paciente com alopecia frontal fibrosante	23
Figura 10 -	Hipocromia da borda anterior do couro cabeludo ressaltada pelo contraste com a pele fotoenvelhecida da face em paciente com alopecia frontal fibrosante	24
Figura 11 -	Eritema difuso em regiões malares e de supercílios, previamente diagnosticado como rosácea em uma paciente com alopecia frontal fibrosante.....	25
Figura 12 -	Visualização do plexo vascular superficial fronto-temporal em paciente com alopecia frontal fibrosante sugerindo atrofia cutânea.....	27

Figura 13 - Corte histológico longitudinal de pele da face de paciente com alopecia frontal fibrosante demonstrando método de mensuração da espessura epidérmica	39
Figura 14 - Imagens de microscopia confocal de reflectância a laser da linha de implantação de uma paciente de AFF demonstrando método de mensuração da espessura epidérmica	42
Figura 15 - Densidade folicular aferida através da contagem de aberturas foliculares em quatro “vivastacks” adjacentes	43
Figura 16 - Aspecto clínico de lesão hiperocrômica retroauricular no local de contato com a haste dos óculos em paciente com alopecia frontal fibrosante	52
Figura 17 - Visualização de trama vascular mais evidente em região temporal de paciente com alopecia frontal fibrosante.....	52
Figura 18 - Fluxograma do processo de inclusão de participantes da parte II do estudo	55
Figura 19 - Fluxograma do processo de inclusão da parte III do estudo	58
Figura 20 - Imagem ilustrativa da frequência de acometimento de folículos velos na face de pacientes com alopecia frontal fibrosante	69

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Comparação da espessura epidérmica suprapapilar mensurada em número de camadas de queratinócitos em biópsias de pele de 20 pacientes com alopecia frontal fibrosante comparado com 20 biópsias controles pareadas por região do corpo57
- Gráfico 2 - Comparação da espessura epidérmica (em μm) da pele da linha de implantação frontal do couro cabeludo medida através de microscopia confocal de reflectância a laser em 21 pacientes com AFFe 21 controles pareados por gênero, idade e fototipo60
- Gráfico 3 - Comparação da densidade folicular (em folículos/ mm^2) na pele da linha de implantação frontal do couro cabeludo medida através de microscopia confocal de reflectância a laser em 21 pacientes com alopecia frontal fibrosante e 21 controles pareados por gênero, idade e fototipo61
- Gráfico 4 - Curva ROC construída a partir de dados de sensibilidade e especificidade de diferentes resultados da densidade folicular da linha de implantação frontal medida através de microscopia confocal de reflectância a laser em pacientes com AFF. O ponto de inflexão corresponde a densidade folicular de 3,56 folículos/ mm^2 e apresenta sensibilidade de 90,5% e especificidade de 90,5% para o diagnóstico de AFF62

RESUMO

Jorge ARCD. *Caracterização clínica e laboratorial do acometimento dos folículos velos e da epiderme da face, pescoço e região anterossuperior do tórax na alopecia frontal fibrosante* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

INTRODUÇÃO: A alopecia frontal fibrosante (AFF) é uma alopecia cicatricial primária linfocítica descrita em 1994, cuja prevalência vem aumentando rapidamente em todo mundo. A participação de um fator desencadeante ambiental na patogênese da doença é aventada e uma pesquisa recente encontrou uma associação da doença com o uso de cosméticos faciais. Alterações da pele e dos pelos da face e do corpo têm sido descritas em pacientes com AFF nos últimos anos e alguns estudos sugerem que essas alterações possam preceder a perda dos cabelos, indicando o início da doença fora do couro cabeludo. **OBJETIVO:** Estudar o acometimento da pele e dos pelos na face, pescoço e região anterossuperior do tórax em uma série de pacientes com AFF. **MATERIAL E MÉTODOS:** A pesquisa constou de três partes. Na primeira parte foram investigadas evidências clínicas e dermatoscópicas do acometimento da pele e dos pelos fora do couro cabeludo em 37 pacientes. A segunda parte do estudo constou da avaliação da espessura epidérmica em biópsias realizadas na face, pescoço e região anterossuperior do tórax de 20 pacientes com AFF e 20 controles. Na terceira parte do estudo foi utilizada microscopia confocal de reflectância a laser “in vivo” para comparar a espessura epidérmica e a densidade folicular da pele da linha de implantação frontal de 21 pacientes a de 21 controles. **RESULTADOS:** O acometimento dos pelos velos da face não se restringiu a linha de implantação fronto-temporal e variou de 30 a 97% dependendo da região estudada, sendo mais frequente quanto mais próximo da linha de implantação frontal do couro cabeludo. Pápulas da face foram encontradas em 60% dos pacientes estudados, localizadas principalmente na região temporal (11/37 casos), seguida pela região malar (10/37 casos) e mento (6/37 casos). Metade dos pacientes (51%) apresentaram lesões hipercrômicas compatíveis com o diagnóstico de líquen plano pigmentoso associado a AFF, acometendo face (18/19 casos), pescoço (7/19 casos) e região anterossuperior do tórax (4/19 casos). As lesões hipercrômicas mostraram-se mais raras em pacientes com fototipo baixo ($p=0,022$). A

espessura da epiderme dos pacientes de AFF não apresentou diferença quando comparada com a dos controles independente da metodologia utilizada. Densidade folicular menor que 3,56 folículos/mm² na linha de implantação frontal ao exame de microscopia confocal apresentou 90,5% de sensibilidade e 90,5% de especificidade para o diagnóstico de AFF e implicou num risco 90,24 (IC95% 9,5-1132; p<0,001) vezes maior de ter a doença. **CONCLUSÕES:** O acometimento dos pelos velos da face é frequente e pode ser detectado de forma rápida e não invasiva pela dermatoscopia. As pápulas da face estão presentes em 60% dos pacientes. As lesões de liquen plano pigmentoso são menos frequentes em pacientes com fototipos baixos. A epiderme dos pacientes de AFF não apresenta uma menor espessura quando comparada com controles pareados por gênero, idade, fototipo e local examinado. A densidade folicular da linha de implantação frontal “in vivo” medida através do exame de MCRL apresenta ótima acurácia para o diagnóstico de AFF.

Descritores: alopecia; cabelo; folículo piloso; epiderme; Líquen plano; dermoscopia; histologia; microscopia confocal.

ABSTRACT

Jorge ARCD. *Clinical and laboratorial findings related to vellus follicle involvement and epidermal changes on the face, neck and antero-superior chest area in frontal fibrosing alopecia* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

INTRODUCTION: Frontal fibrosing alopecia (FFA) is a lymphocytic primary cicatricial alopecia first described in 1994. Its incidence has been rapidly rising worldwide, possibly related to an environmental trigger. The use of facial leave-on creams has been associated with the disease in a recent publication. Vellus follicles involvement and epidermal changes outside the scalp region have been described in FFA patients in the past few years and seem to be an early event in the disease course. **OBJECTIVES:** To evaluate vellus follicle and epidermal involvement over the facial, neck and upper chest skin in a series of FFA patients. **METHODS:** This study consisted of three parts. In the first part, prevalence of clinical and dermoscopic findings related to vellus follicle and epidermal involvement in 37 FFA patients was investigated. In part two, epidermal thickness in skin biopsies from 20 FFA patients was compared with 20 control biopsies from the same body site. In the last part, epidermal thickness and follicular density over the frontal hairline were investigated in a group of 21 FFA patients and 21 gender, age and phototype matched controls through "in vivo" reflectance confocal microscopy. **RESULTS:** Vellus follicle involvement in FFA is not restricted to frontal hairline and varies from 30 to 97% according to facial region, with greater frequencies observed on the upper face region. Facial papules were detected in 60% of our patients, most frequently over the temples (11/37 patients), malar (10/37 patients) or chin (6/37 patients) area. Half of our patients (51%) presented hyperchromic lesions compatible with FFA associated lichen planus pigmentosus. Hyperchromic lesions were observed over the face (18/19 patients), but also over the neck (7/19 patients) and upper chest (4/19 patients) skin. Hyperchromic lesions were less frequent in patients with lighter phototypes ($p=0.022$). Epidermal thickness of FFA patients did not differ from controls both in histology and "in vivo" evaluation. Frontal hairline follicular density lower than 3.56 follicles/mm² on confocal microscopy examination presented 90.5% sensitivity, 90.5% specificity and OR = 90.24 (CI95% 9.5-1132; $p<0.001$) for FFA diagnosis. **CONCLUSIONS:**

Facial vellus follicle involvement is frequent and can be easily detected through dermoscopy in most patients. Facial papules are observed in 60% of our patients. Lichen planus pigmentosus lesions are less frequently observed in fair skin patients. Epidermal thinning is not observed in FFA patients when adequate control group is included. Frontal hairline follicular density measured by confocal microscopy has high accuracy for FFA diagnosis.

Descriptors: alopecia; hair; hair follicle; epidermis; lichen planus; dermoscopy; histology; microscopy, confocal.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Conceitos Gerais

Pelos são estruturas filiformes de queratina que recobrem a pele dos mamíferos, exceto nas regiões de palmas, plantas e mucosas. Cabelos são pelos localizados no couro cabeludo dos humanos que possuem capacidade de crescer continuamente durante anos.

1.1.1 Folículo piloso

O folículo piloso (FP) é o anexo cutâneo especializado em produzir os pelos. Cada FP possui uma glândula sebácea (GS) e está conectado a uma porção do músculo pilo-erector (MPE), sendo o conjunto destas estruturas chamado de unidade pilo-sebácea.

O FP pode ser dividido longitudinalmente em 3 partes: infundíbulo, istmo e porção inferior. O infundíbulo é a porção do FP acima da inserção da GS, enquanto o istmo se localiza entre a inserção da GS e do MPE. Abaixo da inserção do MPE no FP encontra-se a porção inferior, também chamada de transitória pois a cada novo ciclo folicular essa porção regride e se refaz. Os queratinócitos, para refazer a porção inferior do FP, são gerados a partir do reservatório de células tronco foliculares chamado de "bulge". O "bulge" folicular localiza-se na junção do MPE com o FP, ou seja, no limite inferior do

istmo. Agressões dessa região podem levar a incapacidade de recuperação folicular. Na porção inferior do FP localiza-se o bulbo folicular, no qual encontra-se a matriz e a papila dérmica. Os queratinócitos responsáveis pela formação da haste do pelo e os melanócitos localizam-se na matriz do FP.

1.1.2 Pelos terminais e pelos velos

O folículo piloso pode ser classificado histologicamente de acordo com o diâmetro do pelo que produz em: terminal, intermediário ou velo (Vogt *et al.*, 2008). Pelos terminais apresentam diâmetro superior a 0,06 mm, enquanto os pelos velos apresentam diâmetro menor que 0,03 mm. Exemplos de pelos terminais são os cabelos, os supercílios, cílios, barba, pelos axilares, pubianos e dos membros após a pubarca. O restante do corpo é coberto por pelos velos, excetuando-se as palmas, plantas e mucosas.

A densidade de FP varia de acordo com a região do corpo, com a etnia e diminui com a idade. O segmento cefálico é a região do corpo com maior densidade de folículos pilosos, sendo que a face apresenta uma densidade folicular ainda maior que a do couro cabeludo (Szabo, 1967).

1.1.3 Couro cabeludo

O couro cabeludo é a parte da pele que recobre o crânio onde se localizam os cabelos. No couro cabeludo os FP se dispõem em grupos de dois a cinco, formando as unidades foliculares. A densidade folicular e o diâmetro dos fios variam entre as diferentes regiões do couro cabeludo,

sendo menores quanto mais próximo da borda. A linha de implantação fronto-temporal do couro cabeludo é a região de transição entre o couro cabeludo e a pele das regiões superior e lateral da face.

1.1.4 Alopecia

O termo “alopecia” significa perda de pelos terminais de uma área onde normalmente estão presentes. As alopecias são classificadas em alopecias não cicatriciais e alopecias cicatriciais de acordo com a preservação ou não dos folículos pilosos, respectivamente. Nas alopecias cicatriciais ocorre a destruição do folículo piloso e, portanto, a perda dos fios é irreversível.

Alopecias cicatriciais

As alopecias cicatriciais são classificadas de acordo com o fator que gerou a destruição dos folículos em primárias e secundárias. As alopecias cicatriciais primárias (ACP) são doenças nas quais o folículo piloso é o alvo primário do processo patogênico, enquanto nas alopecias cicatriciais secundárias o folículo piloso é acometido secundariamente por um processo cujo alvo é a pele onde os folículos se localizam.

As ACP são classificadas pela Sociedade Norte Americana de Pesquisa em Cabelos (*North American Hair Research Society* [NAHRS]) (Olsen *et al.*, 2003) de acordo com o tipo de infiltrado inflamatório encontrado no exame anatomopatológico em linfocíticas, neutrofílicas e mistas.

O protótipo das ACP linfocíticas é o líquen plano pilar (LPP). O LPP descrito em 1895 por Pringle (Adamson, 1905) apresenta - se como uma ou múltiplas placas de alopecia cicatricial localizadas mais frequentemente no centro do couro cabeludo. Sintomas como prurido, ardor e dor são frequentes, assim como sinais inflamatórios de eritema e descamação ao redor das hastes pilosas. O exame histológico não é específico da doença e demonstra uma inflamação agredindo os folículos na região do istmo, denominada perifoliculite liquenoide (Turegano e Sperling, 2017).

A alopecia frontal fibrosante (AFF) é uma alopecia cicatricial primária linfocítica. Apesar de suas diferenças clínicas evidentes, AFF ainda é considerada um subtipo de LPP devido a semelhança das características histopatológicas. Ambas se apresentam como perifoliculite liquenoide (Figura 1), que evolui com destruição dos folículos pilosos, com mínimo envolvimento da região interfolicular.

Figura 1 - Perifoliculite liquenoide com fibroplasia concêntrica ao redor dos folículos ao exame histopatológico de couro cabeludo em paciente com alopecia frontal fibrosante (hematoxilina-eosina (HE); aumento original 100×)

Um estudo realizado em 2006 com oito biópsias de AFF e oito biópsias de LPP tentou detectar diferenças histológicas entre essas doenças (Poblet *et al.*, 2006). Os autores deste estudo observaram uma maior frequência de apoptose das células da bainha radicular externa folicular e um menor acometimento da região interfolicular pelo infiltrado inflamatório na AFF quando comparado com LPP. Entretanto, nenhuma das alterações descritas era suficiente para diferenciar as duas entidades clínicas do ponto de vista histológico. Da mesma forma, outro estudo realizado neste ano comparou um número maior de biópsias (34 LPP e 44 AFF), mas também concluiu que as diferenças encontradas são sutis e não permitem a diferenciação histológica entre AFF e LPP (Gálvez-Canseco e Sperling, 2018).

1.2 Alopecia Frontal Fibrosante

1.2.1 Histórico

A AFF foi descrita pela primeira vez em 1994, por Kossard. Esse autor relatou seis mulheres caucasianas pós-menopausadas que apresentavam perda progressiva dos cabelos da linha de implantação fronto-temporal do couro cabeludo. A duração do quadro das pacientes descritas variou de um a 10 anos. Devido a suas características clínicas, Kossard (1994) denominou-a de alopecia frontal fibrosante da pós-menopausa.

Três anos mais tarde o mesmo autor já havia reunido mais dez casos e confirmou suas observações anteriores, ressaltando o frequente acometimento dos supercílios nessas pacientes. Os casos desse relato também eram de mulheres caucasianas pós menopausadas.

Na década de 2000 algumas pequenas séries foram descritas na Europa (Moreno-Ramírez e Camacho-Martínez, 2005; Tosti *et al.*, 2005; Georgala *et al.*, 2009; Tan e Messenger, 2009) e a partir de 2010 também nas Américas e na África (Dlova, 2013; Banka *et al.*, 2014).

Nos últimos anos o número de casos descritos de AFF vem crescendo rapidamente em todo mundo e, em 2014 foi publicado o maior estudo multicêntrico da doença envolvendo 355 pacientes na Espanha (Vaño-Galván *et al.*, 2014). Outras grandes séries relatadas foram uma série escocesa de 60 pacientes em 2012 (MacDonald *et al.*, 2012), uma série da África do Sul com 44 pacientes em 2013 (Dlova, 2013) e uma série do Canadá com 92 pacientes publicados neste ano (Strazzulla *et al.*, 2018). Essas grandes séries descreveram o que se conhece dos dados clínicos e epidemiológicos da doença.

No Brasil, a maior série relatada de um único centro é de Curitiba com 80 pacientes de LPP dos quais 29 apresentavam AFF (Soares *et al.*, 2015). Os dados demográficos dos 80 pacientes deste estudo são apresentados conjuntamente, não sendo especificados os percentuais pertencentes ao grupo de pacientes de AFF para sua comparação com a literatura mundial.

1.2.2 Epidemiologia

O perfil dos pacientes acometidos pela doença sofreu algumas alterações desde sua primeira descrição (Kossard, 1994) Mulheres continuam sendo preferencialmente acometidas (Vaño-Galván *et al.*, 2014), mas em idades mais jovens e antes da menopausa. A paciente mais jovem

atualmente relatada tinha 18 anos quando começou a ter as manifestações da doença (Banka *et al.*, 2014) (Quadro 1).

A etnia predominante varia de acordo com o país estudado. Como a maioria das séries foi descrita na Austrália, na Europa e na América do Norte, há uma predominância de pacientes caucasianas (Quadro 1).

Quadro 1 - Dados epidemiológicos das principais séries de alopecia frontal fibrosante publicadas

Publicação	País	n	Gênero (feminino)	Etnia/ fototipo	Idade diagnóstico (anos)	Pós-menopausa
Kossard (1994)	Austrália	6	100%	100% caucasianos	56-66	100%
MacDonald <i>et al.</i> (2012)	Escócia	60	100%	100% caucasianos	31-86	95%
Dlova (2013)	África do Sul	24	95%	92% africanos	25-56	64%
Banka <i>et al.</i> (2014)	Canadá	62	97%	81% caucasianos	18-81	80%
Vañó-Galván <i>et al.</i> (2014)	Espanha	355	98%	99% caucasianos	21-81	86%
Elloudi <i>et al.</i> (2017)	Marrocos	20	100%	Fototipo III-V	21-69	65%
Petrof <i>et al.</i> (2018)	Reino Unido	18	100%	100% asiáticas	41-71	44%

1.2.3 Etiologia

Após sua descrição na Austrália (Kossard, 1994; Kossard *et al.*, 1997), um número maior de pacientes tem sido descrito por autores inicialmente da Europa (Moreno-Ramírez e Camacho-Martínez, 2005; Tan e Messenger, 2009), mas depois de várias partes do mundo (Dlova, 2013; Banka *et al.*, 2014; Soares *et al.*, 2015).

Além do aumento da prevalência da doença em termos mundiais, alguns serviços especializados em alopecias e com boa organização de registro de diagnóstico conseguiram demonstrar numericamente o aumento do porcentual de casos de AFF em seus atendimentos. Assim, em 2012 um centro escocês mostrou que desde o surgimento de seu primeiro caso de AFF em 2000, correspondendo na época a 1,6% dos atendimentos anuais daquele serviço, a doença passou a representar quase 20% dos atendimentos em 2011 (MacDonald *et al.*, 2012).

Da mesma forma no Brasil, Mulinari-Brenner *et al.* (2016) registraram o aumento do número de casos de AFF atendidos em seu serviço em Curitiba. Seu primeiro paciente com AFF foi atendido em 2001 e em dezembro de 2015 já contabilizavam 92 pacientes, com uma curva ascendente de novas inclusões cada vez mais acentuada.

Frente a esse aumento incontestável da doença em todo o mundo, alguns pesquisadores acreditam que exista um fator desencadeante ambiental na patogênese da doença. Considerando que os primeiros casos da doença surgiram na década de 1980, inúmeros fatores ambientais que surgiram nesta época poderiam estar relacionados. A primeira hipótese foi a influência de fatores hormonais na doença (Kossard, 1994).

O uso de hormônios sexuais exógenos se popularizou na década de 1970 através da terapia de reposição hormonal e do uso de pílulas anticoncepcionais. A influência desses hormônios na incidência de cânceres hormônio-dependentes e na mortalidade por doenças cardiovasculares foram cientificamente reconhecidos na década de 1990, chamando a atenção para os riscos envolvidos com as mudanças hormonais (Colditz *et al.*, 1995). Menos comprovada é a influência de hormônios sexuais usados em animais de corte para o risco de alterações hormonais nos seres humanos. Alguns autores acreditam que os métodos que comprovam a baixa concentração de hormônios na carne são ultrapassados e muita controvérsia existe inclusive entre agências regulatórias de diferentes países (Andersson e Skakkebaek, 1999; Galbraith, 2002; Nachman e Smith, 2015).

Os argumentos que falam a favor da influência de fatores hormonais na etiopatogênese da AFF são: quase exclusividade de acometimento do gênero feminino (Vaño-Galván *et al.*, 2014), maior prevalência de mulheres na pós-menopausa (MacDonald *et al.*, 2012; Vaño-Galván *et al.*, 2014), localização de acometimento do couro cabeludo semelhante a alopecia androgenética masculina (Kossard, 1994), maior frequência de menopausa precoce (Vaño-Galván *et al.*, 2014) e efeito terapêutico de medicações anti-androgênicas em pacientes com AFF (Tosti *et al.*, 2005; Georgala *et al.*, 2009; Ladizinski *et al.*, 2013). Apesar do grande número de argumentos, o tipo de hormônio relacionado a doença permanece desconhecido. A maior prevalência em mulheres sugere relação patogênica com hormônios femininos. A maior frequência de mulheres na pós-menopausa e menopausa precoce sugere

relação com falta dos hormônios femininos. Já a semelhança clínica com AGA masculina e o efeito terapêutico de anti-andrógenos falam a favor de um efeito patogênico dos andrógenos.

Outra hipótese sugere que o fator desencadeante seja um produto de uso tópico na pele. Um estudo britânico publicado em 2016 investigou as diferenças entre 105 pacientes com AFF e 100 mulheres controles pareadas por idade (Aldoori *et al.*, 2016a) e sugeriu, pela primeira vez, uma associação da AFF com o uso de protetores solares. Neste estudo, a frequência de uso de protetores solares pelas pacientes era estatisticamente maior que nos controles, porém não chegava a 50% das pacientes, não podendo, portanto, ser essa a única causa. Em termos gerais, o uso de cremes faciais foi o mais frequente dos hábitos investigados, porém não alcançou diferença estatística pois a maioria das mulheres do grupo controle também os usava (Aldoori *et al.*, 2016a).

Para investigar melhor a hipótese de que os cremes faciais pudessem de alguma forma estar relacionados com o desencadeante da doença, o mesmo grupo de pesquisa realizou um segundo estudo de tipo caso-controle, desta vez incluindo apenas homens. Neste estudo, os hábitos de cuidados com a pele e cabelo de 17 homens com AFF foram comparados com 73 controles pareados por idade e foi detectado que o hábito do uso de cremes faciais foi estatisticamente maior nos casos do que nos controles (94,1% e 32,4%, respectivamente) (Kidambi *et al.*, 2016).

Em um estudo prévio realizado com pacientes do Ambulatório de Tricoses do Departamento de Dermatologia do HC-FMUSP em 2012

também foi encontrada uma diferença significativa no maior uso de cremes faciais e protetores solares pelos pacientes quando comparados ao grupo controle pareado por idade e gênero (Gavioli *et al.*, 2015; Donati, 2016).

1.2.4 Quadro clínico

Couro cabeludo

AFF acomete primariamente os cabelos da borda anterior do couro cabeludo, levando a uma alopecia em faixa nesta região (Figura 2). A progressão da área de perda dos cabelos costuma ser lenta, aumentando em média 1 cm por ano (MacDonald *et al.*, 2012; Vañó-Galván *et al.*, 2014).

O acometimento da borda posterior do couro cabeludo também pode ocorrer em 7% dos casos (MacDonald *et al.*, 2012) sendo que as regiões centrais podem apresentar lesões de alopecia cicatricial em 16,5% (Saceda-Corralo *et al.*, 2018).

Figura 2 - Alopecia em faixa acometendo a linha de implantação fronto-temporal em paciente com alopecia frontal fibrosante

A lesão elementar da AFF compreende uma área alopécica sem óstios foliculares, eventualmente apresentando sinais inflamatórios peripilares como eritema e descamação (Figura 3). A dermatoscopia da linha de implantação anterior do couro cabeludo permite uma melhor visualização dos sinais inflamatórios peripilares, além de pontos pretos, pelos retorcidos e ausência de pelos velos (Lacarrubba *et al.*, 2013).

Figura 3 - Área alopécica cicatricial com sinais inflamatórios peripilares observada em casos de alopecia frontal fibrosante: (a) eritema peripilar (aspecto clínico) e (b) descamação peripilar (dermatoscopia digital, com contato e sem imersão, 20×)

Apesar da presença de sinais inflamatórios peripilares em alguns casos, apenas 14,1% dos pacientes referem sintomas como prurido, ardor ou dor (Strazzulla *et al.*, 2018).

O retrocesso da linha de implantação anterior do couro cabeludo é considerado uma das características clínicas mais importantes da AFF, porém em 2015 um novo tipo de apresentação clínica foi publicado com o nome de sinal da pseudo-franja (Pirmez *et al.*, 2015). Nesta forma atípica de AFF, a alopecia pouparia pelo menos parcialmente uma faixa de pelos velos

e terminais da borda do couro cabeludo, deixando a faixa alopécica localizada logo atrás da linha de implantação preservada. Baseado no padrão clínico do acometimento da linha de implantação fronto-temporal, um estudo publicado em 2017 classificou a AFF em três tipos clínicos, sendo o tipo III chamado de pseudo-franja (Moreno-Arrones *et al.*, 2017). Neste mesmo estudo foi observada uma menor incidência de perda de supercílios e de lesões na face das pacientes do tipo III, assim como uma melhor evolução clínica com o tratamento. A importância desta nova forma reside tanto na maior dificuldade para diagnose quanto no possível fator desencadeante envolvido, uma vez que o uso de cremes faciais não explicaria o acometimento isolado do couro cabeludo e a preservação dos folículos da face.

Pelos terminais fora do couro cabeludo

Todos os pelos terminais da face e do corpo podem ser afetados em pacientes com AFF, sugerindo que o acometimento de folículos terminais seja disseminado em todo corpo e indicando a necessidade de terapias sistêmicas para o controle da doença.

Supercílios

Alopecia dos supercílios está presente na maioria dos casos de AFF (60%-95%) (MacDonald *et al.*, 2012; Meinhard *et al.*, 2014; Vañó-Galván *et al.*, 2014; Strazzulla *et al.*, 2018). Clinicamente o acometimento dos supercílios se apresenta em geral como uma perda irregular bilateral assintomática e lentamente progressiva dos pelos (Figura 4a), sendo muitas

vezes atribuída a alterações senis, hormonais e de hábitos de epilação. Os achados dermatoscópicos não são característicos e a biópsia da região dos supercílios pode ser necessária para o diagnóstico de casos onde não há acometimento do couro cabeludo (Anzai *et al.*, 2016). As alterações histológicas são idênticas às do couro cabeludo, demonstrando perifoliculite liquenoide na fase ativa da doença (Figura 4b) e tratos fibrosos cicatriciais em casos avançados (Chew *et al.*, 2010).

Figura 4 - Acometimento de supercílios em paciente com alopecia frontal fibrosante: (a) apresentação clínica como rarefação pilosa bilateral inespecífica; (b) achado histológico de perifoliculite liquenoide semelhante à do couro cabeludo (hematoxilina-eosina; aumento original 200x)

Membros

Diminuição da densidade de pelos do corpo associada a AFF foi relatada inicialmente em duas das 16 pacientes descritas por Kossard *et al.*, em 1997 e, posteriormente, em diversos outros trabalhos de AFF. A frequência de acometimento dos pelos dos membros na maior série de AFF foi de 24%(Vañó-Galván *et al.*, 2014). Em homens com AFF, a perda dos pelos dos membros relatada é de 42% (Alegre-Sanchez *et al.*, 2017) a 83% (Ormaechea-Pérez *et al.*, 2016) dos casos, provavelmente pela maior facilidade de detecção clínica da perda pilosa que costuma ser irregular.

O acometimento dos folículos corporais costuma ser assintomático e não apresenta sinais inflamatórios como descamação ou eritema (Kossard *et al.*, 1997; Chew *et al.*, 2010). Raramente são observados eritema e descamação peripilar (Tosti *et al.*, 2005; Miteva *et al.*, 2010). Um estudo publicado neste ano demonstrou o impacto emocional positivo da perda dos pelos dos membros (62,5% relataram sentir-se bem com a perda pilosa dos membros), diferentemente da perda de supercílios (Dina *et al.*, 2018).

A avaliação histológica de biópsias de pele dos membros obtidas de pacientes com AFF demonstram características inflamatórias e cicatriciais e comprovam que a alopecia dos membros observada em pacientes com AFF é histologicamente semelhante ao acometimento do couro cabeludo (Armenores *et al.*, 2010; Chew *et al.*, 2010).

Axila e púbis

O acometimento dos pelos das regiões axilares e púbica nos pacientes com AFF é descrito como uma diminuição da densidade de pelos e menos frequentemente relatado. No estudo multicêntrico de 355 pacientes com AFF foram encontrados 21% com perda de pelos nas axilas e 18% de perda no púbis (Vañó-Galván *et al.*, 2014). Em um estudo comparativo, a diminuição dos pelos nas regiões da axila e púbis foi mais frequentemente encontrada na AFF (15,5%) do que em casos de LPP (8,5%) (Meinhard *et al.*, 2014). Um estudo recente que comparou pacientes com AFF e LPP com controles não encontrou diferença entre a perda de pelos nas axilas e púbis dos pacientes com a dos controles (Dina *et al.*, 2018).

A comprovação histológica da natureza inflamatória e cicatricial do acometimento destas regiões não foi encontrada na presente revisão da literatura e é atualmente objeto de pesquisa na instituição.

Barba e costeletas

A barba é afetada em torno de 50% dos homens com AFF (Vañó-Galván *et al.*, 2014) e o acometimento da região das costeletas é um sinal importante para suspeita de AFF em homens, uma vez que o acometimento fronto-temporal muitas vezes se confunde clinicamente com a alopecia androgenética em padrão masculino (Ramaswamy *et al.*, 2012; AlGaadi *et al.*, 2015).

Folículos velos

O acometimento dos folículos velos na AFF foi inicialmente sugerido em um estudo de 2005, no qual se observou que os folículos intermediários e velos encontravam-se mais frequentemente inflamados que os folículos terminais em biópsias de couro cabeludo de pacientes com AFF (Tosti *et al.*, 2005).

Linha de implantação anterior do couro cabeludo

O exame dermatoscópico possibilitou detectar, de forma não invasiva, o acometimento e perda dos folículos velos da linha de implantação frontal. Ausência de pelos velos foi o achado dermatoscópico mais frequente (94% dos casos) em uma série de 34 mulheres com AFF. Esse exame mostrou-se também específico para doença, uma vez que permite distingui-la de seus mais importantes diferenciais clínicos, como alopecia androgenética (AGA) e alopecia de tração (Lacarrubba *et al.*, 2013) (Figura 5).

Figura 5 - Dermatoscopia da linha de implantação do couro cabeludo demonstrando: (a) ausência de velos em paciente com alopecia frontal fibrosante; (b) densidade habitual de velos em indivíduos sem a doença (Dermatoscopia digital, com contato e sem imersão, aumento original de 20×)

Face

O acometimento dos folículos velos da face na AFF é relatado quando há clinicamente uma alteração do relevo da pele (pápulas foliculares com ou sem espículas queratóticas) ou da cor dos óstios foliculares (pontos vermelhos foliculares).

Pápulas da face

A correlação do acometimento inflamatório dos folículos velos da face com a AFF foi publicada pela primeira vez em 2007 e foi considerada como um componente de síndrome de Graham-Little (Abbas *et al.*, 2007) devido a presença de pápulas queratóticas (Figura 6a) com alterações histológicas de líquen plano folicular na face de uma paciente de AFF.

Em 2011 foi descrita a presença de pápulas foliculares cor da pele e lisas na região da face de pacientes com AFF, as quais são denominadas de “pápulas da face” (Donati *et al.*, 2011) (Figura 6b). Histologicamente os

casos também apresentavam uma inflamação ao redor das unidades pilosebáceas dos folículos velos da face (Figura 6c), embora clinicamente não houvessem sinais inflamatórios como eritema ou descamação. A prevalência destas pápulas varia nas diversas séries publicadas, sendo de 14% na maior série publicada de pacientes com AFF (Vañó-Galván *et al.*, 2014).

Figura 6 - Pápulas da face: (a) pápulas queratóticas em região de mento e submandibular; (b) pápulas lisas cor da pele em região temporal de paciente com alopecia frontal fibrosante; (c) achados histológicos das pápulas da face demonstrando perifoliculite em folículo velos (hematoxilina-eosina, aumento original 100×)

Pontos vermelhos glabulares

Alguns anos mais tarde, foi feita a descrição de duas pacientes com AFF que apresentavam pontos vermelhos na região da glabella, que histologicamente demonstraram comprometimento inflamatório dos folículos velos (Pirmez *et al.*, 2014) (Figura 7). Embora menos relatadas na literatura, essas lesões evidenciam que o acometimento dos velos da face ocorre em área sem pápulas, sugerindo que o acometimento dos folículos velos pela doença possa se manifestar clinicamente de diferentes formas ou mesmo silenciosamente.

Figura 7 - Pontos vermelhos foliculares localizados na glabella em paciente com alopecia frontal fibrosante: (a) apresentação clínica e (b) achados histológicos demonstrando perifoliculite liquenoide em folículos velos (hematoxilina-eosina, aumento original 200×)

Ausência de pelos velos ao exame dermatoscópico da face

À semelhança do observado na linha de implantação do couro cabeludo, a dermatoscopia permite detectar de forma não invasiva o acometimento silencioso dos folículos velos da face. Não foram encontrados, até o momento, relatos da literatura sobre a frequência de perda de pelos velos da face detectada através do exame dermatoscópico em pacientes com AFF.

Epiderme

Desde seu primeiro relato em 1994, Kossard constatou que a pele da região da borda do couro cabeludo acometida pela doença apresentava-se “lisa e clara”, contrastando com a pele fotoenvelhecida da face das pacientes australianas relatadas. Inicialmente acreditava-se que esta diferença de cor e textura era consequente ao fato do couro cabeludo ter sido protegido dos efeitos da radiação ultravioleta pela cobertura capilar.

Liquen plano pigmentoso

Foi somente em 2013 que se demonstrou histologicamente o acometimento da epiderme interfolicular na AFF (Dlova, 2013). Essa autora relatou que 24 de seus 44 pacientes de AFF da África do Sul apresentavam uma pigmentação anormal das áreas foto-expostas. O exame anatomopatológico dessas máculas hipercrômicas revelou atrofia da epiderme e dermatite de interface vacuolar dermo-epidérmica com consequente derrame pigmentar, sendo denominado líquen plano (LP) pigmentoso associado a AFF (Dlova, 2013).

Em 2016, Pirmez *et al.* descreveram 37 pacientes com AFF associada a LP pigmentoso. Neste grupo de pacientes brasileiros, 33 eram de fototipo maior ou igual a IV e apenas três de fototipo III. Além do acometimento da face em todos os pacientes estudados, 14 (38%) apresentavam também lesões hipercrômicas no pescoço e região anterossuperior do tórax, demonstrando que o envolvimento epidérmico se estende além da face (Figura 8).

Em 2018, um estudo inglês que analisou isoladamente mulheres de origem asiática que habitam o Reino Unido encontrou uma frequência de 44% de LP pigmentoso associado a AFF (Petrof *et al.*, 2018).

Figura 8 - Máculas hiperocrômicas em face e pescoço denominadas liquen plano pigmentoso em paciente com alopecia frontal fibrosante

Lesões vitiligoides

Em 2014 foi relatada uma paciente com AFF e fototipo baixo, com o surgimento de máculas acrômicas em áreas fotoexpostas (Coelho *et al.*, 2014) (Figura 9). Clinicamente as máculas se assemelhavam a lesões de vitiligo, entretanto o estudo anatomopatológico da lesão da região cervical demonstrou uma epiderme atrófica e retificada com incontinência pigmentar consequente a uma dermatite de interface dermo-epidérmica pregressa. Este tipo de lesão acrômica também pode ser observada em casos de lúpus vitiligóide. No caso estudado o diagnóstico de lúpus foi excluído pois não havia espessamento da membrana basal à coloração de PAS, o exame de imunofluorescência direta demonstrou somente depósito de imunoglobulina (Ig) M na zona da membrana basal, a pesquisa de auto-anticorpos sistêmicos resultou negativa e a paciente não apresentava nenhum sintoma de lúpus sistêmico (Coelho *et al.*, 2014).

A frequência de lesões vitiligoides em pacientes com AFF não é relatada na literatura e parece não ser frequente.

Figura 9 - Lesões vitiligoides localizadas na borda anterior do couro cabeludo e no pescoço em paciente com alopecia frontal fibrosante

Hipocromia

Diferentemente das lesões acrômicas, a hipocromia da pele da borda anterior do couro cabeludo afetada pela doença é frequente e pode ser observada em muitos dos casos publicados, incluindo os primeiros casos descritos por Kossard (1994) (Figura 10). Um estudo publicado em 2017 demonstrou uma menor quantidade de melanócitos nas biópsias dos pacientes com AFF em comparação com pacientes de LPP e controles (Lin *et al.*, 2017). Esses autores sugeriram o uso da lâmpada de Wood para a melhor detecção da hipocromia. O mecanismo pelo qual haveria diminuição dos melanócitos não é compreendido, mas poderia ser consequente a dermatite de interface dermo-epidérmica, semelhante ao observado nas lesões de lúpus vitiligoide.

Figura 10 - Hipocromia da borda anterior do couro cabeludo ressaltada pelo contraste com a pele fotoenvelhecida da face em paciente com alopecia frontal fibrosante

Eritema difuso ou reticulado

López-Pestaña *et al.* (2015) ao estudar alterações faciais de 12 pacientes caucasianas com AFF relataram que dermatite de interface dermo-epidérmica, associada a infiltrado liquenoide interfolicular era o substrato morfológico microscópico do eritema difuso ou reticulado na face ou pescoço. Em sua casuística, algumas pacientes referiam sintomas como prurido e queimação. Essas lesões haviam sido previamente diagnosticadas como rosácea, mesmo na ausência de lesões papulosas ou pustulosas (Figura 11). A ausência de mucina ou espessamento da membrana basal, além da imunofluorescência direta negativa excluíram o diagnóstico de lúpus (López-Pestaña *et al.*, 2015).

Há poucos meses foi publicada uma revisão sobre a prevalência de alterações dermatológicas em pacientes com AFF (Pindado-Ortega *et al.*, 2018). Esse estudo demonstrou que a rosácea é a dermatose mais frequente nesses pacientes, tendo sido clinicamente diagnosticada em 34%

dos pacientes com AFF. A maioria dos casos apresenta apenas eritema facial, sendo classificados como rosácea eritemato-telangiectásica. Como não foi feito exame histopatológico em nenhum dos casos, a possibilidade de uma dermatite de interface dermo-epidérmica como causa deste achado clínico não pode ser excluída.

Um relato de caso publicado este ano demonstrou a correlação clínico patológica entre lesões eritematosas reticuladas e dermatite de interface epidérmica liquenoide, desta vez acometendo a região anterossuperior do tórax de uma paciente com AFF (Billero *et al.*, 2018).

Figura 11 - Eritema difuso em regiões malares e de supercílios, previamente diagnosticado como rosácea em uma paciente com alopecia frontal fibrosante

Atrofia cutânea

Clinicamente a atrofia cutânea se apresenta como uma pele fina, translúcida e brilhosa na borda anterior do couro cabeludo sob a qual os vasos do plexo superficial da região fronto-temporal são facilmente visualizados (Figura 12). Essas alterações podem ser observadas desde os

primeiros casos publicados e foram previamente descritas como uma pele “pálida e atrófica” (Moreno-Ramírez e Camacho-Martínez, 2005), mas foram pouco estudadas até hoje. Em 2015 uma publicação ressaltou a maior visualização de veias de grande calibre na região frontal de 11 pacientes de AFF. Nesse estudo foi sugerido uso do corticoide tópico como possível causador desta atrofia. Entretanto quatro entre as 11 pacientes relatadas nunca haviam feito uso desse tipo de medicação (Vañó-Galván *et al.*, 2015). O exame anatomopatológico realizado em dois casos demonstrou atrofia dérmica importante. Não está especificado de quais pacientes foram colhidas as biópsias.

Um grupo americano realizou um estudo caso-controle com ultrassom de 50 MHz e relatou que a pele da linha de implantação frontal das 11 pacientes estudadas apresentava uma epiderme mais fina e mais ecodensa que a dos controles de pele normal (Dodd e Hordinsky, 2015).

Mais recentemente, um estudo comparou a espessura epidérmica em uma série de biópsias de pacientes com AFF (n=5), LPP (n=4) e controles (n=10) e concluiu que a epiderme dos pacientes de AFF é mais fina que dos pacientes de LPP e dos controles (Lin *et al.*, 2017).

Há alguns meses um estudo com tomografia de coerência óptica em pacientes com AFF foi publicado e concluiu uma menor espessura da epiderme na área alopecica em quatro pacientes com AFF comparada com três mulheres controles (Vazquez-Herrera *et al.*, 2018). A significância estatística desta comparação não é fornecida na publicação.

Figura 12 - Visualização do plexo vascular superficial fronto-temporal em paciente com alopecia frontal fibrosante sugerindo atrofia cutânea associada

1.2.5 Relação cronológica entre a perda dos cabelos e os outros achados da doença

A determinação da relação cronológica entre a perda dos cabelos e os outros achados da doença é fundamental para construção de um raciocínio etiopatogênico na AFF. Manifestações subclínicas fora do couro cabeludo podem estar presentes muitos anos antes do diagnóstico, mas não serem correlacionadas com a doença até a perda clássica dos cabelos ocorrer.

Relação entre alopecia e acometimento dos outros folículos pilosos

Alopecia e acometimento dos folículos terminais fora do couro cabeludo

De acordo com a maior série de casos de AFF, a perda dos supercílios precede o acometimento do couro cabeludo em 39% dos casos (Vaño-Galván *et al.*, 2014). A perda de pelos nos membros antecedeu em pelo menos um ano a alopecia em mais da metade dos casos de um estudo que incluiu pacientes de AFF e LPP (Dina *et al.*, 2018). A perda gradual e

assintomática, associada ao impacto emocional positivo da perda dos pelos do corpo e à perda normalmente observada com a idade e a menopausa dificulta a determinação da relação temporal deste acometimento com outros da doença, na maioria dos casos.

Alopecia e acometimento de folículos velos da face

Os folículos velos da linha de implantação parecem ser preferencialmente e mais precocemente agredidos pelo processo inflamatório, de acordo com um estudo de biópsias de AFF publicado em 2005 (Tosti *et al.*, 2005).

Em uma publicação de quatro pacientes com pápulas da face, duas apresentavam essa alteração antes da perda dos fios (Donati *et al.*, 2011). Nos outros estudos que citam este achado não foi feita uma correlação temporal com o início da alopecia do couro cabeludo.

Não existem publicações sobre a relação temporal entre os pontos vermelhos foliculares e a perda dos cabelos em pacientes com AFF.

Relação entre alopecia e acometimento epidérmico na AFF

Alopecia e lesões consequentes a dermatite de interface dermo-epidérmica

Em todos os pacientes do estudo sul-africano que descreveu inicialmente o LP pigmentoso associado a AFF, o aparecimento das máculas havia precedido a perda dos pelos terminais do couro cabeludo de 6 a 36 meses, indicando que o acometimento epidérmico da face antecedeu o acometimento folicular da doença (Dlova, 2013). Nessa série de 24 casos

também foi ressaltada a idade mais nova de início de doença e o acometimento de mulheres pré-menopausadas (64%) mais frequente, em contraste com todas as séries de mulheres caucasianas descritas até hoje. A autora sugeriu que a associação de penteados com tração possa ter desencadeado o início da doença mais precocemente em suas pacientes. Entretanto, estudo realizado no Reino Unido com pacientes com AFF e LP pigmentoso e de origem asiática também relatou uma maior prevalência de mulheres pré-menopausadas (56%), e nestes casos não havia associação com penteados com tração (Petrof *et al.*, 2018).

Fisher *et al.* (2015) apresentaram sete casos de LP pigmentoso associado a AFF em mulheres afro-americanas. A relação temporal entre LP pigmentoso e AFF nessa casuística foi variada, sendo que três apresentaram alterações epidérmicas antes da perda dos cabelos enquanto nos outros quatro a alopecia precedeu as máculas. Ao estudar 19 pacientes com AFF associada LP pigmentoso, observou-se que esta alteração cutânea precedeu a perda dos cabelos em 19 das 37 (51%) pacientes estudadas (Pirmez *et al.*, 2016).

A relação temporal das lesões vitiligoides, da hipocromia e do eritema rosaceiforme não são relatados na literatura. De forma geral, a dermatite de interface dermo-epidérmica parece anteceder a perda de cabelos em pelo menos metade dos pacientes com AFF.

Relação entre alopecia e atrofia cutânea

Não existem publicações sobre a relação temporal entre a atrofia cutânea e a perda dos cabelos em pacientes com AFF.

1.3 Justificativa

O acometimento da pele e dos pelos na face e no corpo na AFF pode preceder a perda dos cabelos em muitos anos. O estudo das alterações dos pelos velos e da epiderme da face, pescoço e região anterossuperior do tórax nos pacientes com AFF poderá auxiliar no diagnóstico precoce de casos futuros. A instituição mais precoce do tratamento poderá impedir ou retardar a perda dos cabelos e supercílios. A detecção da doença em seu estágio mais inicial aumentará a chance de se descobrir o fator desencadeante da doença.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Caracterizar clínica e laboratorialmente o acometimento dos folículos velos e da epiderme da face, pescoço e região anterossuperior do tórax em uma série de pacientes com AFF.

2.2 Específicos

a) Estudar a frequência das alterações clínicas e dermatoscópicas relacionadas ao acometimento dos folículos velos em pacientes com alopecia frontal fibrosante.

b) Comparar o acometimento dos folículos velos da linha de implantação frontal dos pacientes com alopecia frontal fibrosante com grupo controle de pele normal através do exame de microscopia confocal de reflectância a laser “in vivo”.

c) Estudar a frequência das alterações clínicas relacionadas ao acometimento da epiderme em pacientes com alopecia frontal fibrosante.

d) Verificar se há correlação entre as alterações dos folículos velos, as alterações epidérmicas e os dados clínicos nos pacientes com alopecia frontal fibrosante.

e) Comparar a espessura epidérmica da pele dos pacientes com alopecia frontal fibrosante com grupo controle de pele normal através de exame histopatológico.

f) Comparar a espessura epidérmica da pele da linha de implantação frontal dos pacientes com alopecia frontal fibrosante com grupo controle de pele normal pela microscopia confocal de reflectância a laser “in vivo”.

3 MÉTODOS

A pesquisa constou de três partes metodologicamente distintas para avaliação do acometimento dos folículos velos e da epiderme nas regiões da face, pescoço e região anterossuperior do tórax:

Parte I: estudo clínico que avaliou achados de exame físico e dermatoscópico em uma série de pacientes com AFF.

Parte II: estudo caso-controle que avaliou a espessura epidérmica através da contagem do número de camadas epidérmicas em biópsias de pacientes portadores de AFF e indivíduos sem AFF pareados por região do exame.

Parte III: estudo caso-controle que avaliou a espessura epidérmica e a densidade folicular na linha de implantação frontal “in vivo” através da microscopia confocal de reflectância a laser (MCRL) em pacientes e controles pareados para gênero e idade.

Todas as partes da pesquisa foram previamente aprovadas pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) (Anexos A e B).

3.1 Parte I: Estudo clínico em uma série de pacientes com AFF

3.1.1 Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico de alopecia frontal fibrosante acompanhados no Ambulatório de Tricoses do Departamento de Dermatologia do HCFMUSP que compareceram a consulta entre os meses de novembro/2016 e janeiro/2017 foram convidados a participar do estudo. Os pacientes foram informados e esclarecidos sobre o conteúdo da pesquisa e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pela CAPPesq da Diretoria Clínica do HCFMUSP (Anexo C).

O diagnóstico de todos os pacientes havia sido previamente confirmado por exame anatomopatológico, conforme rotina do serviço.

3.1.2 Critérios de exclusão

Não existiram critérios de exclusão para esta parte do estudo.

3.1.3 Dados clínicos

Os dados clínicos foram obtidos através da revisão dos prontuários e de entrevista com os pacientes. Foram documentados: gênero, idade, duração da doença e presença de menopausa.

3.1.4 Exame físico

O exame clínico dermatológico foi realizado pelo investigador principal e pela equipe do ambulatório e avaliou:

- a) Fototipo de acordo com classificação de Fitzpatrick (Fitzpatrick, 1988).
- b) Acometimento de pelos terminais da face (supercílios, cílios e barba).
- c) Presença de pápulas na face.
- d) Presença de pontos vermelhos foliculares na face.
- e) Lesões discrômicas na área da face, pescoço e região anterossuperior do tórax, subclassificadas em hiperocrômicas ou hipo/acrômicas.
- f) Visualização de vasos de grande calibre na região da fronte e temporal.

Foram considerados sinais clínicos de acometimento de folículos velos os itens “c” e “d”, e de acometimento de epiderme os itens “e” e “f”.

3.1.5 Exame dermatoscópico

O exame dermatoscópico foi realizado com um dermatoscópio portátil (DermLite Hybrid®, 3Gen, California, EUA) com contato e sem imersão para a detecção de perda de pelos velos nas diversas regiões da face (linha de implantação frontal, fronte, glabella, pálpebra superior, malar ou nasal, mento), pescoço e região anterossuperior do tórax. As imagens foram registradas em uma câmera de aparelho celular acoplada ao dermatoscópio.

A avaliação das fotos foi realizada pelo investigador principal e por um segundo avaliador em consenso. A densidade de pelos velos foi considerada diminuída quando houvesse perda de pelo menos 50% dos pelos esperados para região.

3.2 Parte II: Estudo caso-controle para avaliação da espessura epidérmica através de exames histológicos

3.2.1 Critérios de inclusão

Todas as biópsias de pele previamente colhidas nas regiões da face, pescoço e região anterossuperior do tórax dos pacientes de AFF atendidos no Ambulatório de Tricoses do Departamento de Dermatologia do HCFMUSP de 2007 a 2017 foram selecionadas para o estudo histológico da epiderme.

As biópsias de pele para controle foram selecionadas a partir das cirurgias realizadas no Ambulatório de Cirurgia do Departamento de Dermatologia do HCFMUSP no ano de 2016 e 2017. Foram incluídas sobras de pele normal de cirurgias realizadas na face, pescoço e região anterossuperior do tórax em mulheres sem AFF, pareadas por idade e região amostrada. A localização da área coletada foi confirmada através do registro fotográfico peri-operatório.

3.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas amostras de pacientes com diagnóstico de outras doenças que causam dermatite de interface dermo-epidérmica como lúpus eritematoso ou dermatomiosite. Também foram excluídas as amostras cujo processamento histológico não tenha sido realizado através de cortes longitudinais, pois a espessura da epiderme suprapapilar poderia ser falsamente aumentada em cortes horizontais ou oblíquos. Foram excluídas as amostras de casos para as quais não tenha sido obtido um controle na mesma região do corpo.

3.2.3 Avaliação histológica da espessura epidérmica

Todas as amostras selecionadas, coradas pela hematoxilina-eosina e PAS, foram avaliadas pelo investigador principal, sendo selecionadas aquelas com adequada representação da epiderme. Novos cortes histológicos foram obtidos, quando necessário, para a melhor avaliação epidérmica, assim como o uso da coloração de violeta de genciana que possibilita maior contraste da epiderme. Sempre que possível foi avaliado o nível de corte que representasse o segmento mais delgado da epiderme.

Os cortes histológicos selecionados para avaliação foram fotografados com microscópio Nikon Eclipse E400 (software NIS Elements F) com ocular de 10× e objetiva de 40× e analisados de forma cega pelo investigador principal e um patologista com experiência em dermatopatologia (NYSV), sendo obtido um consenso nos casos em que houve discordância.

Para determinar a espessura epidérmica foi realizada a contagem das camadas de queratinócitos desde a camada basal até a camada granulosa na região suprapapilar do segmento com menor espessura da epiderme, tanto nos casos como nos controles (Figura 13).

Figura 13 - Corte histológico longitudinal de pele da face de paciente com alopecia frontal fibrosante demonstrando método de mensuração da espessura epidérmica (seta) através da contagem das camadas de queratinócitos da camada basal a granulosa na região supra-papilar mais fina da amostra (coloração pelo ácido periódico de Schiff, aumento original 400×)

3.3 Parte III: Estudo caso-controle para avaliação da espessura epidérmica e da densidade folicular através de microscopia confocal de reflectância a laser

3.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de AFF confirmado por exame anatomopatológico e acompanhados no Ambulatório de Tricoses do Departamento de Dermatologia do HCFMUSP. O recrutamento ocorreu entre os meses de outubro/2017 e dezembro/2017.

Os controles foram selecionados dentre amigos e familiares dos pacientes de AFF, pacientes com alopecia androgenética ou voluntários sadios. Os controles foram escolhidos de acordo com gênero e idade do paciente com o qual seriam pareados.

Todos os participantes foram informados e esclarecidos sobre o conteúdo da pesquisa, assinando um novo termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pela CAPPesq da Diretoria Clínica do HCFMUSP especificamente para esta parte da pesquisa (Anexos D e E).

3.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos participantes com uso de medicações (retinoides ou corticoides tópicos ou sistêmicos) ou doenças que cursam com atrofia cutânea. Após o pareamento na proporção 1 caso:1 controle os participantes controles sem pareamento foram excluídos.

3.3.3 Dados clínicos e de exame físico

Dados clínicos para posterior correlação com os achados da MCRL foram coletados através de entrevista e exame físico no dia da avaliação e constaram de: gênero, idade, duração da doença, fototipo segundo classificação de Fitzpatrick (Fitzpatrick, 1988) e grau de fotodano (ausente=0, leve=1, moderado=2 e grave=3).

No grupo de pacientes com AFF foram ainda avaliadas a perda dos supercílios e a presença de pápulas da face.

3.3.4 Avaliação “in vivo” da espessura epidérmica através do exame de microscopia confocal de reflectância a laser

Neste estudo foi utilizado microscópio confocal de reflectância a laser Vivascope 3000® (Caliber ID, EUA) considerado o mais adequado para avaliação de áreas pilosas, uma vez que sua ponteira é menor e não necessita a raspagem da área para adesão da ponteira à pele. Este aparelho permite a avaliação de áreas de 0,75 x 0,75 mm e obtém imagens com profundidades progressivamente maiores, sendo o conjunto dessas imagens denominado um “vivastack”. Para o estudo o aparelho foi calibrado para coleta de 72 imagens com intervalo de 2,60 µm entre elas, totalizando uma profundidade de 184, 88 µm, o que permitiu avaliar a pele desde o estrato córneo até a derme papilar. Foram coletados quatro “vivastack” em áreas adjacentes (área total 2,25 mm²) na região mediana da linha de implantação frontal de cada participante.

A espessura epidérmica foi medida da camada granulosa até o polo basal das células basais da epiderme (Longo e Casari, *et al.*, 2013; Haytoglu *et al.*, 2014) (Figura 14). A camada córnea não foi incluída devido a sua susceptibilidade a fatores externos (Manfredini *et al.*, 2013). As imagens foram obtidas em consenso por dois investigadores (AD;GGR) cegos para o grupo do participante.

Figura 14 - Imagens de microscopia confocal de reflectância a laser da linha de implantação de uma paciente de AFF demonstrando método de mensuração da espessura epidérmica através da multiplicação do número de imagens desde a camada granulosa (canto superior esquerdo) até o início da derme papilar (canto inferior direito) pela profundidade entre as imagens, que foi de 2,6 μm . Neste caso: $14 \times 2,6 = 36,4 \mu\text{m}$

3.3.5 Avaliação “in vivo” da densidade folicular através do exame de microscopia confocal de reflectância a laser

A densidade folicular foi avaliada no nível da junção dermo-epidérmica devido a melhor identificação das aberturas foliculares neste nível. Foram contabilizadas as aberturas foliculares visualizadas das quatro áreas mapeadas (vivastacks), totalizando uma área de 2,25 mm² (Figura 15). A densidade foi obtida pela divisão do número de aberturas foliculares pela área examinada.

Figura 15 - Densidade folicular aferida através da contagem de aberturas foliculares em quatro “vivastacks” adjacentes na região mediana da linha de implantação do couro cabeludo em uma paciente com alopecia frontal fibrosante (a-d) e um controle (e-h). Não foram visualizadas aberturas foliculares na paciente, enquanto no controle foram contadas 14 aberturas (setas), totalizando 6,22 folículos por mm²

3.4 Análise de Dados

3.4.1 Parte I: Estudo clínico em uma série de pacientes com AFF

A médias e seus respectivos desvios padrão foram calculados para as variáveis como idade e duração de doença, que foram medidas em intervalos. A frequência de cada dado demográfico, achado clínico e de exame físico foi calculada. Para análise estatística, a variável fototipo foi agrupada em dois níveis ordinais: baixo (I-III) e alto (IV-VI).

Foram estudadas correlações entre o acometimento dos folículos velos e da epiderme com os dados clínicos (idade, duração da doença, menopausa) e achados do exame físico (fototipo, acometimento de pelos terminais da face). Utilizou-se os coeficientes de correlação linear de Pearson ou não paramétrico de Spearman, dependendo se o comportamento da variável assumia um comportamento normalmente distribuído ou não, o que foi aferido pelo teste de Shapiro-Wilk. Valores de correlação próximos de +1 indicaram forte correlação positiva, enquanto aqueles mais próximos de -1, negativa. Valores próximos de zero indicaram ausência de correlação.

Foram também avaliadas possíveis correlações dos acometimentos dos folículos velos com os acometimentos da epiderme.

Para correlação estatística dos achados clínicos, foram inicialmente obtidos valores absolutos da amostra de pacientes e seus percentuais para as variáveis categóricas e das médias e seus respectivos desvios padrão para as variáveis contínuas. O teste t foi aplicado quando as variáveis eram contínuas, enquanto para variáveis categóricas foi utilizado o teste de Fisher ou do quiquadrado dependendo do n dentro do cruzamento da tabela.

Considerou-se nível de significância inferior a 5% para estabelecer que um resultado é estatisticamente significativo.

3.4.2 Parte II: Estudo caso-controle para avaliação da espessura epidérmica através de exames histológicos

Foram calculadas as médias de espessura de epiderme dos participantes, estratificada por grupo e analisadas se estas médias eram significativamente diferentes entre si, por meio do teste t de Student, considerando nível de significância de 5% ($p < 0,05$). A hipótese seria que a média de espessura de epiderme do grupo caso seria menor que a do grupo controle.

Foi realizada também uma comparação da espessura da epiderme de cada paciente com seu respectivo controle, pareado por idade e região do corpo. Foi descrita a diferença média entre espessura por meio do teste t pareado. O nível de significância considerado foi 5%.

3.4.3 Parte III: Estudo caso-controle para avaliação da espessura epidérmica através de microscopia confocal de reflectância

Para as variáveis categóricas, foram obtidos valores absolutos e percentuais do grupo controle e do grupo caso. Para as variáveis contínuas, foram obtidas medidas de tendência central – média e mediana – e medidas de dispersão, quais sejam, desvio padrão da média (DP) e intervalo interquartilico em torno da mediana (IIQ). Valores máximos e mínimos também foram obtidos.

Foi feita a comparação dos controles com os casos em relação a todas as medidas de MCRL, por meio do teste t de Student pareado (amostras dependentes) ou do teste do sinal de Wilcoxon (não paramétrico para amostras dependentes). Foram também feitas análises estratificadas de acordo com as variáveis clínicas e, para tanto, foram utilizados: teste t de

Student para comparação de médias de amostras independentes; teste de postos de Mann-Whitney para comparação de medianas de amostras independentes. Finalmente, para a análise das correlações entre variáveis contínuas, foi utilizada a correlação de postos de Spearman ou de Pearson (que varia de -1 até +1, valores esse que representam a mínima e a máxima correlação positiva, respectivamente).

Para todas as análises, foi considerado nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Para classificar pacientes com AFF daqueles sem AFF utilizando a variável densidade, minimizando o número geral de falsos positivos e de falsos negativos, maximizando, assim, a acurácia construiu-se a *Receiving Operator Curve* (curva ROC). A determinação de positivos para AFF depende da determinação de um ponto de corte. Considerando a variável em questão que é uma variável quantitativa contínua, cada valor pode ser testado como corte para determinar a presença ou ausência de doença. A curva ROC é construída em um plano cartesiano. No eixo Y projeta-se a sensibilidade e no eixo X, a unidade menos a especificidade ($1-E$), ambos em valores decimais. Para cada ponto de corte utilizado pelo teste são calculadas a sensibilidade e a especificidade e inserido um ponto no gráfico e a junção dos respectivos pontos forma a curva ROC. A área sob a curva (AUC) representa a acurácia global do teste, pois considera todos os valores de sensibilidade e especificidade para cada valor da variável do teste. Quanto maior o poder do teste em discriminar os indivíduos doentes e não doentes, mais a curva se aproxima do canto superior esquerdo, no ponto

que representa a sensibilidade e 1-especificidade do valor de ponto de corte que mais discrimina. Quanto melhor o teste, mais a área sob a curva ROC se aproxima de 1.

Com o ponto de corte definido, posteriormente foi calculado a “odds ratio” relativa ao desfecho AFF, com o respectivo intervalo de 95% de confiança. O nível de significância também foi reportado e a “odds ratio” foi considerado significativo se inferior a 5%.

4 RESULTADOS

4.1 Parte I: Estudo clínico em uma série de pacientes com AFF

De um total de 160 pacientes de AFF acompanhados no ambulatório de tricoses do HCFMUSP em 2016, 37 foram convidados e aceitaram participar da pesquisa. Os dados demográficos, de história e de exame físico dos participantes do estudo podem ser encontrados na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos e de história em 37 pacientes com alopecia frontal fibrosante

	n
Total de casos	37
Mulheres: Homens	36:1
Idade média (mín-máx) (anos)	60,62 ± 11,55 (37-85)
Duração da doença (anos)	7,92±4,58 (2-21)
Menopausa	31 (86%)
Fototipo	
Baixo (I-III)	17 (46%)
Alto (IV-VI)	20 (54%)
Acometimento de pelos terminais na face	
- supercílios	34 (92%)
- cílios	8 (22%)
- barba (apenas um homem)	1

O acometimento dos folículos velos foi detectado através da dermatoscopia como redução de pelo menos 50% dos pelos velos na linha de implantação do couro cabeludo em 36 (97%) dos casos. Este mesmo acometimento nas regiões da fronte, glabella, pálpebra superior, malar ou

nasal e supra-labial apresentou frequências progressivamente menores sendo encontrado em, respectivamente, 32 (87%), 24 (65%), 19 (51%), 14 (38%) e 11 (30%) dos casos. Os pelos velos do mento encontraram-se diminuídos ou ausentes em 15 (41%) dos casos e a região do pescoço e região anterossuperior do tórax foi afetada neste critério em 16 (43%) dos casos (Tabela 2).

Tabela 2 - Frequência de acometimento dos folículos velos (diminuição de pelos velos à dermatoscopia e presença de pápulas da face e pontos vermelhos foliculares) em 37 pacientes com alopecia frontal fibrosante

Achado clínico	n (%)
Ausência ou diminuição de pelos velos	
- linha de implantação do couro cabeludo	36 (97%)
- fronte	32 (87%)
- glabella	24 (65%)
- pálpebra superior	19 (51%)
- malar/nasal	14 (38%)
- supra-labial	11 (30%)
- mento	15 (41%)
- pescoço e região anterossuperior do tórax	16 (43%)
Pápulas da face	22 (60%)
Pontos vermelhos	1 (3%)

Pápulas foliculares compatíveis com o diagnóstico clínico de *pápulas da face* associadas a AFF foram observadas em 22 (60%) dos pacientes (Tabela 2). Apenas o caso já previamente descrito no relato de pontos vermelhos glabellares (Figura 7) demonstrou este achado. Os locais mais frequentes de pápulas da face foram as regiões temporal, malar e mento, com 11, 10 e 6 casos acometidos, respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3 - Localização das pápulas da face em 22 pacientes com alopecia frontal fibrosante

Local das pápulas	n
Temporal	11
Malar	10
Mento	6
Fronte	2
Glabela, nasal, perioral, periorbitário, pré-auricular e zigomática	1

Lesões discrômicas foram visualizadas em 21 (55%) casos, sendo hipercrômicas em 19 (51%) casos e acrômicas em 2 (5%) casos (Tabela 4).

Tabela 4 - Frequência das lesões discrômicas e atrofia cutânea avaliada clinicamente em 37 pacientes com alopecia frontal fibrosante

Achado clínico	n (%)
Lesões hipercrômicas	19 (51%)
Lesões acrômicas	2 (5%)
Atrofia	11 (30%)

As máculas hipercrômicas localizaram-se na face (18 casos), pescoço (sete casos) e na região anterossuperior do tórax (quatro casos) (Tabela 5). Uma paciente apresentava lesão no couro cabeludo e outra na região retroauricular, no local de contato com a haste dos óculos (Figura 16).

Tabela 5 - Localização das lesões hipercrômicas compatíveis com diagnóstico de líquen plano pigmentoso em 19 pacientes com alopecia frontal fibrosante

Local das máculas hipercrômicas	n
Face	18/19
Pescoço	7/19
Região anterossuperior do tórax	4/19
Outros (couro cabeludo e retroauricular)	2/19

Figura 16 - Aspecto clínico de lesão hiperocrômica retroauricular no local de contato com a haste dos óculos em paciente com alopecia frontal fibrosante. (a); aspecto dermatoscópico demonstrando lesão acinzentada e eritematosa em área parcialmente alopécica (dermatoscopia, 20×); achado histológico de dermatite de interface dermo-epidérmica liquenoide com derrame pigmentar (hematoxilina-eosina, aumento original 200×)

A visualização de trama vascular mais evidente na região alopécica foi possível em 11 (30%) casos (Figura 17 e Tabela 6.

Figura 17 - Visualização de trama vascular mais evidente em região temporal de paciente com alopecia frontal fibrosante

Dentre as correlações investigadas entre os achados clínicos, dermatoscópicos e de exame físico, foi detectada uma associação entre a presença de lesões hiperocrômicas compatíveis com o diagnóstico de LP pigmentoso e o fototipo. Pacientes com fototipos baixos apresentam menor chance de apresentar lesões hiperocrômicas ($p=0,022$). Também foi observada uma correlação entre a perda dos velos na região do mento e a perda de cílios ($p=0,042$) (Tabela 6).

Não houve correlação entre o acometimento dos folículos velos ou da epiderme das áreas estudadas com idade, duração da doença ou menopausa. Não foram encontradas correlações entre os achados relacionados ao acometimento dos folículos velos (diminuição à dermatoscopia e presença de pápulas e pontos vermelhos) e achados relacionados ao acometimento da epiderme (lesões discrômicas e atrofia).

Tabela 6 - Associação entre o acometimento dos folículos velos (diminuição de pelos velos à dermatoscopia e presença de pápulas e pontos vermelhos foliculares) e o acometimento da epiderme (lesões discrômicas e atrofia clinicamente avaliada) com o fototipo e o local de acometimento dos pelos terminais do corpo em 37 pacientes com alopecia frontal fibrosante

	Fototipo	Supercílios	Cílios	Barba
Folículos velos				
Linha de implantação do couro cabeludo	NS	NS	NS	NS
Fronte	NS	NS	NS	NS
Glabela	NS	NS	NS	NS
Pálpebra superior	NS	NS	NS	NS
Malar/nasal	NS	NS	NS	NS
Supra-labial	NS	NS	NS	NS
Mento	NS	NS	0,042	NS
Pescoço/região anterossuperior do tórax	NS	NS	NS	NS
Pápulas	NS	NS	NS	NS
Pontos vermelhos	NS	NS	NS	NS
Epiderme				
Hiperchromia	0,022	NS	NS	NS
Hipo/acromia	NS	NS	NS	NS
Atrofia	NS	NS	NS	NS

NS: estatisticamente não significativo ($p > 0,05$)

4.2 Parte II: Estudo caso-controle para avaliação da espessura epidérmica através de exames histológicos

Foram incluídas 75 biópsias das regiões da face, pescoço e região anterossuperior do tórax colhidas de 52 pacientes de AFF. Para maior homogeneidade da amostra, foram excluídas as quatro biópsias dos três pacientes do gênero masculino. A orientação do corte histológico não era longitudinal em 21 biópsias de seis pacientes e a ausência de margem (no caso de cirurgias por tumores cutâneos) em oito biópsias de quatro pacientes foram motivo de exclusão desses espécimes. Três biópsias em

três pacientes foram excluídas por falta de material de controle na mesma região. No total foram analisadas 39 biópsias de 36 pacientes (Figura 18).

Figura 18 - Fluxograma do processo de inclusão de participantes da parte II do estudo

O local da coleta dos materiais para exame histológico no caso dos pacientes de AFF foram as regiões: malar (8), mento (5), temporal (4), zigomatica (4), pré-auricular (4), fronte (3), supercílio (3), glabella (1), nasal (1), cervical (5), pré-esternal (1). A manifestação clínica que motivou cada biópsia pode ser encontrada na Tabela 7.

Tabela 7 - Distribuição dos locais de coleta das biópsias dos pacientes com alopecia frontal fibrosante e as respectivas indicações de biópsia

Local	n	Motivo da biópsia
Face		
Malar	8	Discromia (7); eritema difuso (1)
Mento	5	Pápulas (5)
Temporal	4	Pápulas (3); carcinoma (1)
Zigomática	4	Discromia (3); pápulas (1)
Pré-auricular	4	Discromia (1); pápulas (3)
Fronte	3	Discromia (1); QA (1); ND (1)
Supercílio	3	Madarose (3)
Glabela	1	Pontos vermelhos glabellares (1)
Nasal	1	Eritema difuso (1)
Cervical	5	Discromia (3); poiquilodermia (1); eritema difuso (1)
Pré-esternal	1	QA (1)
Total	39	

ND: dado não disponível; QA; queratose actínica

O motivo da realização da biópsia foi a presença de pápulas da face em 12 (31%) casos, lesões discrômicas em 15 (39%) casos, madarose em três (8%) casos e motivos variados no restante, entre eles três casos de eritema difuso e um de pontos vermelhos da glabella.

De 291 cirurgias em mulheres realizadas pelo grupo de cirurgia dermatológica no ano de 2016, foram selecionadas 24 amostras controles de acordo com a região operada e a idade dos pacientes.

Para um pareamento um-a-um foram selecionadas 20 biópsias de pacientes e 20 biópsias controle. A análise da diferença entre médias indicou não haver diferença de espessura entre casos e controles ($p=0,857$), cujos valores de espessura foram, respectivamente: $5,60 \pm 0,70$ e $5,55 \pm 0,94$ (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Comparação da espessura epidérmica suprapapilar mensurada em número de camadas de queratinócitos em biópsias de pele de 20 pacientes com alopecia frontal fibrosante comparado com 20 biópsias controles pareadas por região do corpo ($p=0,857$)

AFF: alopecia frontal fibrosante

Tendo em vista a dificuldade em se conseguir número suficiente de pares para o estudo caso-controle pareado, optou-se por analisar também os 39 casos com os 24 controles obtidos, sem pareamento, tendo em vista não serem diferentes em sua distribuição quanto a idade média dos grupos ($p>0,05$). Ainda assim, as espessuras de epiderme não foram diferentes ao se estratificar por local.

4.3 Parte III: Estudo caso-controle para avaliação da espessura epidérmica e da densidade folicular através de microscopia confocal de reflectância a laser

Foram incluídos nesta parte do estudo 47 participantes (23 pacientes com AFF e 24 controles). Dois pacientes com AFF foram posteriormente excluídos devido ao uso de corticosteroides tópicos. Para o pareamento 1:1 de casos e controles em termos de gênero e idade, os dados coletados de três controles foram excluídos, resultando um total de 21 pares para análise (Figura 19).

Figura 19 - Fluxograma do processo de inclusão da parte III do estudo

Os grupos não foram diferentes em termos de fototipo ($p=0,723$) ou grau de fotodano ($p=>0,999$) (Tabela 8).

Tabela 8 - Descrição e comparação dos achados clínicos e de microscopia confocal de reflectância a laser entre pacientes com alopecia frontal fibrosante e controles

Variáveis	Casos (n=21)	Controles (n=21)	Valor de p
Idade em anos			
Mediana (IIQ)	53 (42; 56)	54 (42; 57)	0,899
(Mínima - Máxima)	(36 - 72)	(35 - 71)	
Fototipo			0,723
Mediana (IIQ)	3 (2; 3)	3 (2; 4)	
(Mínima - Máxima)	(2 - 6)	(2 - 5)	
Fotodano			
Mediana (IIQ)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	>0,999
(Mínima - Máxima)	(0 - 3)	(1 - 2)	
Espessura em micrômetros			
Média ± DP	42,9 ± 8,1	41,0 ± 6,6	0,423
(Mínima - Máxima)	(30,6 - 60,1)	(29,3 - 54,7)	
Densidade de Folículos (por mm²)			
Média ± DP	2,1 ± 1,0	5,1 ± 1,7	<0,001
(Mínima - Máxima)	(0 - 3,6)	(2,2 - 9,8)	
Duração em anos			
Média ± DP	5,0 ± 2,9		
(Mínima - Máxima)	(0 - 12)		
Presença de Madarose (n; %)	18 (85,7)		
Presença de Pápulas (n; %)	9 (45,0)		

DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil

A espessura epidérmica foi de $42,9 \pm 8,1$ μm no grupo AFF e de $41,0 \pm 6,6$ μm no grupo controle ($p=0,423$) (Tabela 8 e Gráfico 2).

Gráfico 2 - Comparação da espessura epidérmica (em μm) da pele da linha de implantação frontal do couro cabeludo medida através de microscopia confocal de reflectância a laser em 21 pacientes com AFF ($42,9 \pm 8,1 \mu\text{m}$) e 21 controles ($41,0 \pm 6,6 \mu\text{m}$) pareados por gênero, idade e fototipo ($p=0,423$)

AFF: alopecia frontal fibrosante

Não houve correlação da espessura epidérmica com idade ($p=0,747$) ou grau de fotodano ($p=0,692$) dos participantes neste estudo (Tabela 9).

Tabela 9 - Correlações entre achados de microscopia confocal de reflectância a laser, dados clínicos e de história dos pacientes com alopecia frontal fibrosante

Correlação entre as variáveis	Todos os participantes (n = 42)	Casos (n = 21)
Espessura e idade	0,051 ($p=0,747$) [£]	0,083($p=0,720$) [£]
Espessura e fototipo	-0,260 ($p=0,097$) [§]	-0,175 ($p=0,448$) [§]
Espessura e fotodano	0,028 ($p=0,862$) [§]	0,092 ($p=0,692$) [§]
Espessura e duração	---	-0,089 ($p=0,709$) [£]
Densidade folicular e idade	0,039 ($p=0,808$) [£]	0,007($p=0,977$) [£]
Densidade folicular e fototipo	0,034 ($p=0,833$) [§]	0,285 ($p=0,210$) [§]
Densidade folicular e fotodano	-0,110 ($p=0,490$) [§]	0,114 ($p=0,624$) [§]
Densidade folicular e duração	----	-0,427($p=0,061^*$) [£]

£ coeficiente de correlação de Pearson; § coeficiente de correlação de Spearman

A densidade folicular foi menor no grupo AFF ($2,1 \pm 1,0$ folículos/mm²) do que no grupo controle ($5,1 \pm 1,7$ folículos/mm²) ($p < 0,001$) (Tabela 8 e Gráfico 3).

Gráfico 3 - Comparação da densidade folicular (em folículos/mm²) na pele da linha de implantação frontal do couro cabeludo medida através de microscopia confocal de reflectância a laser em 21 pacientes com alopecia frontal fibrosante e 21 controles pareados por gênero, idade e fototipo ($p < 0,001$)

AFF: alopecia frontal fibrosante

A realização da curva ROC demonstrou que a densidade folicular com melhor acurácia para o diagnóstico de AFF é de 3,56 folículos/mm² (área sob a curva 0,952). Esse valor de corte apresentou sensibilidade de 90,5% e especificidade de 90,5% para o diagnóstico de AFF no presente estudo (Gráfico 4). O risco de ter a doença comparado com não ter a doença (odds ratio) para densidades menores que 3,56 folículos/mm² foi de 90,24 (IC95% 9,15-1132; $p < 0,001$).

Gráfico 4 - Curva ROC construída a partir de dados de sensibilidade e especificidade de diferentes resultados da densidade folicular da linha de implantação frontal medida através de microscopia confocal de reflectância a laser em pacientes com AFF. O ponto de inflexão corresponde a densidade folicular de 3,56 folículos/mm² e apresenta sensibilidade de 90,5% e especificidade de 90,5% para o diagnóstico de AFF

Não foi encontrada correlação entre densidade folicular e idade, fototipo, grau de fotodano ou duração da doença (Tabela 9).

Nos pacientes, a presença de pápulas da face e a perda dos supercílios não apresentou correlação com os dados de MCRL (Tabela 10).

Tabela 10 - Correlações dos achados de microscopia confocal de reflectância a laser com madarose e presença de pápulas da face nos pacientes com alopecia frontal fibrosante

Variáveis	Madarose		Pápulas		Valor de p
	Ausente (n=3)	Presente (n=18)	Ausente (n=11)	Presente (n=9)	
Espessura	42,3 ± 10,7	40,1 ± 8,9			0,698
(Média ± DP)			40,5 ± 11,1	40,6 ± 6,4	0,979
Densidade Folicular	2,7 ± 0,0	2,0 ± 1,0			0,256
(Média ± DP)			2,1 ± 1,0	1,9 ± 1,1	0,649

DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil

5 DISCUSSÃO

A AFF é uma doença nova, descrita pela primeira vez em 1994 (Kossard, 1994) e cujo número de casos vem aumentando rapidamente em todo o mundo (MacDonald *et al.*, 2012), sugerindo a participação de um fator desencadeante ambiental (Aldoori *et al.*, 2016a). A doença gera a perda dos cabelos da região anterior do cabelo e dos supercílios predominantemente em mulheres adultas, causando um dano inestético irreversível. O diagnóstico precoce da doença é essencial para tentar evitar a perda capilar e seu consequente impacto na qualidade de vida dos pacientes.

Alguns estudos sugerem que, antes de levar a perda dos cabelos, a doença possa gerar alterações em outras partes do corpo. Estudos histológicos sugerem que os folículos velos da linha de implantação sejam precocemente envolvidos na doença (Tosti *et al.*, 2005). A perda dos supercílios precede a alopecia no couro cabeludo em 39% dos casos, segundo a maior série publicada de pacientes com AFF (Vaño-Galván *et al.*, 2014). O acometimento epidérmico da pele das regiões fotoexpostas precedeu em alguns anos o acometimento folicular na AFF em 24 casos descritos na África do Sul (Dlova, 2013).

A melhor caracterização das alterações da AFF fora do couro cabeludo poderá ajudar a reconhecer a doença antes da perda dos cabelos e instituir um tratamento mais precoce visando prevenir a alopecia. Além

disso, o estudo das alterações iniciais da doença poderá ajudar a entender a etiopatogenia da doença e futuramente descobrir seu fator desencadeante. O presente estudou as alterações consequentes ao acometimento dos folículos velos e da porção não folicular da pele nas regiões da face, pescoço e região anterossuperior do tórax de pacientes portadores de AFF.

5.1 Caracterização do Acometimento dos Folículos Velos

Considerando a proximidade da face com o couro cabeludo, o frequente envolvimento dos pelos terminais da face e o caráter de doença folicular disseminada, seria de se esperar um acometimento frequente dos folículos velos da face. Entretanto, esse acometimento é raramente relatado na literatura, provavelmente devido a ausência de incômodo estético proporcionado por ele. A simples diminuição ou perda dos pelos velos da face não é visível a olho nu e não leva a alterações estéticas ou funcionais importantes, não sendo em geral notada pelos pacientes.

5.1.1 Avaliação clínica do acometimento dos folículos velos

O acometimento dos folículos velos na AFF foi avaliado clinicamente no presente estudo através da presença de pápulas e pontos vermelhos foliculares e dermatoscopicamente através da diminuição dos pelos velos.

A ausência de pelos velos à dermatoscopia da linha de implantação do couro cabeludo foi um achado frequente em noscosos (97%). Dados semelhantes haviam sido publicados por Lacarrubba *et al.*, em 2013 (Quadro

2) e comprovam a relevância da dermatoscopia para o diagnóstico da AFF. Apenas em um caso com apresentação atípica do acometimento da linha de implantação os pelos velos da borda do couro cabeludo encontravam-se totalmente preservados. A manutenção dos pelos velos da linha de implantação nas formas atípicas, assim como o menor acometimento dos supercílios e a menor prevalência de pápulas da face relatados nesse subtipo de AFF (Moreno-Arrones *et al.*, 2017) pode indicar que a doença se iniciou pelo couro cabeludo em pacientes que apresentam essa forma clínica. Caso a hipótese de um desencadeante ambiental esteja correta, estes casos estariam sendo desencadeados por algum fator localizado no couro cabeludo e não na face, como poderiam ser os cremes faciais.

Este é o primeiro estudo que avaliou a diminuição dos pelos velos da face, pescoço e região anterossuperior do tórax através da dermatoscopia em uma série de pacientes de AFF. Os pelos velos da fronte, glabella e pálpebra superior estavam acometidos em mais de 50% de pacientes. O acometimento do terço inferior da face, pescoço e região anterossuperior do tórax foi menos frequente, acometendo entre 30 e 50% dos pacientes (Quadro 2). A baixa frequência de perda de pelos na região mentoniana e de perda dos cílios (22%) associado à correlação estatística encontrada entre elas sugere que ambas façam parte de um quadro com acometimento folicular mais disseminado.

Quadro 2 - Comparação dos achados de acometimento dos folículos velos (diminuição de pelos velos à dermatoscopia e presença de pápulas e pontos vermelhos foliculares) deste estudo com dados da literatura

	Este estudo	Literatura
Ausência ou diminuição à dermatoscopia		
- linha de implantação do couro cabeludo	36/37 (97%)	32/34 (94%) (Lacarrubba <i>et al.</i> , 2013)
- fronte	32/37 (87%)	
- glabella	24/37 (65%)	
- pálpebra superior	19/37 (51%)	
- malar/nasal	14/37 (38%)	
- supra-labial	11/37 (30%)	
- mento	15/37 (41%)	
- pescoço e região anterossuperior do tórax	16/37 (43%)	
Pápulas	22/37 (60%)	49/355 (14%) (Vañó-Galván <i>et al.</i> , 2014)
Pontos vermelhos	1/37 (3%)	

Observou-se que a frequência de perda dos pelos velos na face seguiu uma sequência decrescente de cima para baixo. Embora intuitivamente se possa imaginar uma evolução da doença da parte superior para parte inferior do segmento cefálico, não foi encontrada correlação das áreas acometidas com a duração da alopecia, portanto o acometimento de cada região parece independender do tempo de doença. Na hipótese de participação de um desencadeante externo na patogênese da doença, esta distribuição de acometimento sugeriria a atuação do desencadeante mais frequentemente na porção superior da face (Figura 20).

Figura 20 - Imagem ilustrativa da frequência de acometimento de folículos velos na face de pacientes com alopecia frontal fibrosante, detectado através da perda de pelo menos 50% de pelos velos ao exame dermatoscópico

A região supra-labial apresentou uma proporção menor de acometimento de pelos velos, sendo encontradas alterações em apenas 11 casos (30%) (Quadro 2). Este menor acometimento pode estar relacionado ao estímulo hormonal normalmente presente nesta região, com engrossamento e pigmentação dos pelos e consequente menor envolvimento pela doença e/ou maior facilidade de visualização ao exame.

As regiões cervical e anterossuperior do tórax foram analisadas conjuntamente e os pelos velos dessas regiões encontraram-se diminuídos

em quase a metade dos casos (16 casos, 43%) (Quadro 2). O acometimento frequente dessas áreas sugere que elas devam ser sempre examinadas com dermatoscópio nos casos com suspeita de AFF e ressalta o caráter de envolvimento disseminado dos folículos do corpo. O acometimento da epiderme nesta região havia sido descrito na AFF sob a forma de LP pigmentoso (Dlova, 2013; Pirmez *et al.*, 2016) e eritema reticulado (Billero *et al.*, 2018), mas nunca antes se havia relatado o acometimento dos folículos velos fora da linha de implantação ou da face.

O acometimento dos folículos velos da face detectado clinicamente através da presença de pápulas da face no presente estudo também foi frequente, sendo encontrado em 60% dos casos. Na maior série relatada de AFF as pápulas foram encontradas em 14% (Vañó-Galván *et al.*, 2014) (Quadro 2). A razão da maior frequência deste achado pode ser explicada pelo fato de que a identificação de lesões clinicamente menos evidentes requer um olhar clínico mais experiente. Na maioria dos casos as pacientes não se queixam espontaneamente da alteração na textura da pele, mas concordam quando questionadas ativamente. A associação temporal do quadro capilar com as mudanças da textura da pele é difícil, uma vez que as alterações da pele progridem lentamente, sendo atribuídas geralmente à fase hormonal e idade das pacientes. As regiões mais acometidas pelas pápulas nas pacientes foram: temporal (11 casos), malar (10 casos) e mento (seis casos) (Tabela 3). Não foram encontradas pápulas nas regiões cervical e anterossuperior do tórax.

A fisiopatogenia das pápulas da face não está completamente esclarecida. Os primeiros artigos sobre as pápulas sugeriam que a

inflamação dos folículos velos da face e suas glândulas sebáceas fosse a responsável pela alteração da superfície da pele, (Abbas *et al.*, 2007; Donati *et al.*, 2011) mas falharam em explicar a ausência das pápulas em outras áreas do corpo onde também havia a mesma inflamação perifolicular. Mais recentemente, foi sugerido que essa manifestação clínica seja decorrente de elastólise dérmica com consequente estiramento das glândulas sebáceas remanescentes (Pirmez *et al.*, 2017). O motivo da localização das pápulas unicamente no segmento cefálico continua desconhecido, mas é provável que a maior dimensão e a densidade mais elevada das glândulas sebáceas na face seja um dos fatores envolvidos.

Os pontos vermelhos não foram encontrados em outros pacientes desta amostra além do caso previamente descrito na literatura (Figura 7). Este achado se mantém até hoje nesta paciente, não tendo apresentado melhora após 4 anos, mesmo com uso de hidroxicloroquina oral, dutasterida oral ou inibidores de calcineurina tópicos. Este achado também é raramente encontrado na literatura. Além da publicação original de 2014 (Pirmez *et al.*, 2014), apenas uma publicação de 2017 relatou a observação de pontos vermelhos foliculares no quadril de uma paciente com AFF, comprovando a presença de perifolículo liquenóide afetando os folículos velos do corpo na biópsia (Meyer *et al.*, 2017). Os autores da publicação sugerem que este achado pode estar sendo subdiagnosticado pois as alterações clínicas são sutis e não geram incômodo ao paciente. Embora se tenha procurado ativamente, apenas um dos 37 pacientes apresentou este achado na face. A presença destes pontos no restante do corpo não foi avaliada neste estudo.

5.1.2 Avaliação microscópica do acometimento dos folículos velos

A avaliação laboratorial do acometimento dos folículos velos da face foi realizada através do exame de MCRL da linha de implantação frontal de pacientes com AFF e de controles de mesmo gênero pareados por idade.

O microscópio confocal de reflectância a laser é um aparelho que consegue gerar imagens teciduais com resolução em nível celular, a partir da luz refletida pelas suas estruturas ao serem irradiadas por um feixe de laser. A potência do laser utilizada é baixa permitindo o uso “in vivo” do aparelho. As imagens obtidas correspondem a planos horizontais do tecido examinado, de forma semelhante ao exame dermatoscópico e ao exame histológico com corte horizontal preconizado para o estudo das alopecias (Rito e Pineiro-Maceira, 2009).

O exame de MCRL da linha de implantação frontal comprovou uma densidade folicular reduzida nos pacientes quando comparada com controles ($p < 0,001$). O estabelecimento do valor mínimo da normalidade em 3,56 folículos/mm² apresentou uma ótima sensibilidade (90,5%) e especificidade (90,5%) para a doença e poderá ser útil para o diagnóstico de futuros casos. Densidades abaixo desse limiar conferem um “odds ratio” de 90,24 (IC95% 9,15-1132) para doença. Futuros estudos com maior casuística são necessários para confirmar os achados do presente estudo. Caso confirmado, o exame de MCRL poderá ser muito útil pois consegue avaliar de forma não invasiva o acometimento dos folículos velos da linha de implantação.

Não foi encontrada correlação entre densidade folicular e duração da alopecia no presente estudo. Este fato pode ser justificado pelo fato da doença nem sempre se iniciar na região frontal, de onde foram feitas as medidas.

5.1.3 Considerações gerais sobre o acometimento dos folículos velos na AFF

A dermatoscopia com contato e sem imersão é um método amplamente disponível e permite a avaliação rápida e não invasiva dos pelos velos das diferentes regiões do corpo. Os resultados do presente estudo mostram que o acometimento dos pelos velos na face, pescoço e região anterossuperior do tórax é frequente nos pacientes com AFF. A extensão do acometimento dos pelos velos não foi correlacionada com a duração da doença, podendo ser um evento precoce na história natural da doença, como sugere um estudo de biópsia do couro cabeludo publicado (Tosti *et al.*, 2005).

A correlação entre a perda dos pelos velos do mento e a perda de cílios sugere que a doença mais extensa dos folículos terminais esteja associada a doença mais extensa dos folículos velos. A correlação entre a extensão do acometimento dos folículos velos e a resposta aos tratamentos não foi objeto de estudo neste trabalho. Um estudo de 2017 que avaliou a resposta ao tratamento com dutasterida em relação ao tipo de acometimento da linha de implantação frontal em uma série de 106 pacientes com AFF demonstrou que pacientes com subtipo pseudo-franja apresentam menor progressão da doença após um ano de tratamento (Moreno-Arrones *et al.*, 2017). Esse mesmo estudo demonstrou que esse subtipo clínico apresenta acometimento menos frequente dos supercílios e menor prevalência de pápulas da face, sugerindo preservação da pele da face nestes casos. Estes dados sugerem que um menor acometimento dos folículos da face poderiam estar relacionados com um melhor prognóstico da doença. Futuros estudos serão necessários para avaliar essa hipótese.

O acometimento dos folículos da linha de implantação frontal é considerado o critério clínico mais importante para confirmação do diagnóstico de AFF (Vañó-Galván *et al.*, 2018). O envolvimento preferencial e precoce dos folículos velos da linha de implantação (Tosti *et al.*, 2005) faz com que métodos de imagem sejam necessários para o reconhecimento da doença em casos iniciais. Em casos duvidosos, a biópsia é necessária para confirmação do diagnóstico, mas seu caráter invasivo e o local acometido podem dificultar a realização do exame.

Exames de imagem não invasivos com melhor resolução que a dermatoscopia podem ser úteis para avaliação de casos iniciais ou duvidosos. Os resultados do presente estudo demonstraram uma excelente acurácia de microscopia confocal de reflectância a laser para diagnóstico da doença através da determinação da densidade folicular na linha de implantação frontal. Caso este resultado seja confirmado em futuros estudos com maior número de pacientes, este exame poderá ser útil em casos precoces de difícil diagnóstico clínico e auxiliará na determinação do melhor local para biópsia.

5.2 Caracterização do Acometimento Epidérmico

O acometimento epidérmico na AFF foi descrito pela primeira vez em 2013 (Dlova, 2013) e permanece menos estudado que o acometimento folicular. A localização das lesões na face e em áreas fotoexpostas (Dlova, 2013; Pirmez *et al.*, 2016) dificulta a coleta de amostras para o exame histológico e limita o aprofundamento dos estudos. O caráter lentamente progressivo das lesões e a semelhança com outras alterações

dermatológicas frequentemente observadas nessa população (rosácea, melasma e fotoenvelhecimento) impossibilita a correlação dos achados clínicos com a AFF antes do acometimento típico do couro cabeludo ou supercílios.

5.2.1 Avaliação clínica do acometimento epidérmico

O acometimento epidérmico na AFF foi avaliado clinicamente pela presença de lesões discrômicas e pelo aspecto atrófico da pele.

Dezenove (51%) casos da série apresentavam lesões hiperocrômicas compatíveis com o diagnóstico de líquen plano pigmentoso. O resultado do presente estudo é bastante semelhante ao observado nos grupos de AFF com fototipo mais elevado (44-55%) (Dlova, 2013; Petrof *et al.*, 2018) (Quadro 3). A presença de lesões hiperocrômicas apresentou uma correlação negativa com fototipos baixos, estando mais presente nos fototipos altos ($p = 0,022$). A correlação entre lesões hiperocrômicas e fototipo era esperada, uma vez que as máculas hiperocrômicas do LP pigmentoso correspondem histologicamente à incontinência pigmentar, a qual é diretamente influenciada pela quantidade de melanina da camada basal da epiderme inflamada e dependente do fototipo do paciente. Esta correlação explica porque a associação de LP pigmentoso com AFF é frequente em algumas séries de caso (Dlova, 2013; Petrof *et al.*, 2018) e no presente estudo, mas não foi citada em grandes séries de casos da Escócia (MacDonald *et al.*, 2012), Canadá (Banka *et al.*, 2014; Strazzulla *et al.*, 2018) e Espanha (Vañó-Galván *et al.*, 2014), onde a população é predominantemente caucasiana.

Em quase todos os casos (18/19 casos), as lesões hiperocrômicas localizavam-se na face. Sete casos apresentavam lesões também no pescoço e quatro casos apresentavam acometimento concomitante da região anterossuperior do tórax (Tabela 5), fato já observado nos outras séries que avaliaram o liquen plano pigmentoso em pacientes de fototipo alto com AFF. (Dlova, 2013; Pirmez *et al.*, 2016; Petrof *et al.*, 2018) No presente estudo, o único caso sem acometimento da face apresentava uma mácula hiperocrômica acinzentada bem delimitada nas regiões retroauriculares bilateralmente, correspondendo ao local de contato com a haste dos óculos (Figura 16a e 16b). O exame histológico demonstrou dermatite de interface dermo-epidérmica liquenoide com intenso derrame pigmentar (Figura 16c). Foi levantada a hipótese de um fenômeno de Koebner na pele pelo trauma ou a possibilidade de uma dermatite de contato às substâncias presentes nesta parte dos óculos, que estava coberta por um material plástico de cor escura.

Quadro 3 - Comparação da frequência de lesões discrômicas em pacientes com alopecia frontal fibrosante deste estudo com a da literatura

	Este estudo n=37 casos	Dlova (2013) n=44 casos	Petrof <i>et al.</i> (2018) n=18 casos
Lesões hiperocrômicas	19 (51%)	24 (55%)	8 (44%)
Lesões acrômicas	2 (5%)		

A atrofia cutânea foi avaliada clinicamente através da visualização de trama vascular mais evidente nas regiões da fronte e têmporas em relação a outras regiões contíguas da pele. De acordo com este critério, atrofia cutânea foi observada em 30% (11/37) dos casos. Este é um critério sujeito a interferência de inúmeros outros fatores como genética, fotodano, hábitos de saúde (drogas e tabagismo) e de cuidados locais (procedimentos e medicações tópicas como retinoides e corticoides). As possíveis influências da idade e da menopausa foram investigadas e não demonstraram correlação com o achado de atrofia. A atrofia detectada clinicamente pode ser decorrente do afinamento da epiderme, da derme e/ou da hipoderme, não sendo possível fazer essa diferenciação ao exame físico.

5.2.2 Avaliação microscópica da espessura epidérmica

A espessura epidérmica em pacientes com AFF foi avaliada através de duas metodologias distintas e ambos os resultados não demonstraram diferença com a dos controles.

Inicialmente foi estudada a espessura epidérmica através da análise de biópsias de pele dos pacientes de AFF. Este estudo utilizou amostras colhidas previamente por motivos diversos, sendo as amostras de várias regiões diferentes do corpo. Sabe-se que a espessura epidérmica varia conforme a região do corpo estudada (Wong *et al.*, 2016), portanto foi realizado o pareamento dos casos com controles de acordo com a região da coleta da amostra examinada para eliminar esse possível fator de interferência. Neste estudo com 20 casos e 20 controles, a média de espessura da epiderme de

AFF, medida através do número de camadas de queratinócitos na região supra-papilar, não foi diferente da dos controles ($p=0,857$).

Embora as médias das idades dos grupos desta parte do estudo tenham sido semelhantes, houve uma variação entre as idades de cada par entre -24 e +9 anos, sendo o grupo caso em geral mais novo. Além disso, as biópsias de pele controles foram obtidas de cirurgias realizadas em sua maioria para tumores de pele (14 carcinomas basocelulares, três melanomas e três tumores benignos). Estes fatos levantam a possibilidade de que o grupo controle utilizado apresentasse um afinamento epidérmico consequente a maior idade e grau de fotodano, impedindo a detecção de uma diferença potencialmente existente com o grupo AFF.

Além destes possíveis vieses decorrentes do caráter retrospectivo da coleta das amostras, deve-se ainda considerar algumas outras limitações desta parte do estudo: pequeno número de amostras de cada região; ausência de pareamento por outros fatores que possam influenciar a espessura epidérmica (por exemplo, menopausa) e questões relacionadas ao método de mensuração. Em termos de acurácia, o número de camadas de queratinócitos epidérmicos é uma medida objetiva, porém varia dentro de um mesmo espécime histológico de acordo com a direção do corte, entre cristas e vales e nas áreas dos anexos. Num mesmo indivíduo existem diferenças entre as regiões anatômicas (Wong *et al.*, 2016) e entre indivíduos varia com gênero, genética, situação hormonal e grau de fotoenvelhecimento (Quatresooz *et al.*, 2006). Por fim, deve-se considerar que o número de camadas epidérmicas na região supra-papilar da área mais fina da amostra pode não representar a espessura média real da epiderme.

Diferentemente resultados deste estudo, em 2017 foi publicado um estudo de biópsias de pacientes com AFF que demonstrou um afinamento epidérmico. Neste estudo foi feita medida direta no tecido e foram comparadas biópsias de cinco pacientes com AFF, quatro pacientes com LPP e dez controles. A espessura epidérmica do grupo AFF (72 μ m) foi menor que a do grupo LPP (155 μ m) ($p=0,018$) e que a do grupo controle (116 μ m) ($p=0,085$) (Lin *et al.*, 2017). A crítica a este estudo reside na ausência de especificação do local de coleta das amostras avaliadas, uma vez que a espessura epidérmica pode variar entre as diversas regiões do corpo (Wong *et al.*, 2016). Embora as regiões do couro cabeludo não tenham sido especificadas no estudo, é razoável concluirmos que estas diferiam entre os grupos, uma vez que as lesões de AFF se encontram na borda do couro cabeludo enquanto as de LPP se localizam mais frequentemente no centro deste. Além disso, o processamento histológico do fragmento envolve diversas reações físico-químicas que podem alterar o volume do espécime e as distâncias avaliadas no material processado, não correspondendo às medidas “in vivo”.

Para eliminar os vieses inerentes ao estudo retrospectivo com biópsias, decidimos realizar um estudo prospectivo controlado com mensuração da espessura epidérmica “in vivo”. Os métodos de imagem “in vivo” atualmente disponíveis em nosso meio são a microscopia confocal de reflectância a laser, a tomografia de coerência óptica e a ultrassonografia de alta frequência (Warszawik-Hendzel *et al.*, 2015). A profundidade de alcance de cada aparelho é inversamente proporcional a resolução da imagem obtida. O MCRL apresenta

melhor resolução, enquanto o ultrassom atinge a maior profundidade. Para avaliação da epiderme, MCRL costuma ser o método empregado (Longo e Galimberti, *et al.*, 2013; Manfredini *et al.*, 2013).

Foi realizada a comparação da espessura epidérmica através da MCRL em um grupo de 21 pacientes com AFF e foi comparada com um grupo de 21 controles pareados por gênero e idade. Optou-se por estudar a região mediana da linha de implantação frontal por ser essa a região mais frequentemente afetada nos pacientes de AFF. Esta metodologia também concluiu que a espessura epidérmica de pacientes de AFF não difere daquela de indivíduos de mesmo gênero e idade ($p=0,423$). Neste estudo não foi detectada correlação entre espessura epidérmica e idade ou fotodano. De acordo com um estudo prévio, um afinamento epidérmico é observado após os 65 anos de idade (Longo e Casari, *et al.*, 2013) comparado com idades mais jovens. Essa correlação pode não ter sido detectada no presente estudo porque apenas três dos 21 pares estudados apresentavam mais de 65 anos. Da mesma forma, a maioria dos participantes apresentavam um baixo grau de fotodano. As limitações desse estudo incluem o pequeno número de pacientes e a possível influência de outros parâmetros não pareados, como fatores genéticos.

Esta foi a primeira vez que a espessura epidérmica da pele da AFF foi avaliada através de MCRL. A ausência de afinamento epidérmico observada no presente estudo com MCRL difere de outros dois estudos previamente realizados com outras metodologias não invasivas. Um estudo prévio da espessura epidérmica mensurada “in vivo” através do exame de ultrassom

de alta frequência (Dub skinscanner®) demonstrou um afinamento epidérmico na AFF comparada a grupo controle pareado por gênero e idade. (Dodd e Hordinsky, 2015) Nesse trabalho o cegamento dos investigadores não foi relatado, mas é possível que não tenha ocorrido, uma vez que as medidas de ultrassom são tomadas no momento da realização do exame, quando o paciente está frente ao examinador. Outro estudo “in vivo” realizado com tomografia de coerência óptica e publicado neste ano relatou uma menor espessura epidérmica da área alopécica de quatro pacientes com AFF quando comparada com a mesma área de 3 controles. O valor de p não foi fornecido na publicação, mas os valores obtidos (0,08mm AFF vs. 0,10mm controles) associado ao pequeno tamanho da amostra sugerem que a diferença não apresentou significância estatística.

A ausência de afinamento epidérmico da linha de implantação frontal dos pacientes com AFF observada nesse estudo sugere que a atrofia cutânea clinicamente observada em 30% dos pacientes seja resultado da diminuição da espessura dérmica e/ou hipodérmica. Na literatura foi encontrado apenas um estudo que aborda a atrofia dérmica associada a AFF. Neste relato são descritas 11 pacientes com AFF nas quais se observou uma depressão no local da veia frontal. Dentre essas pacientes, quatro negavam o uso de corticoides tópicos, sugerindo que a atrofia fosse decorrente da doença (Vaño-Galván *et al.*, 2015) O resultado de biópsias colhidas na região da depressão da veia frontal em duas pacientes é descrito como atrofia e fibrose dérmicas, e uma figura ilustra uma derme aparentemente mais fina. Os autores não especificam se as biópsias foram

colhidas das pacientes que não usaram corticoide, não informam a idade das pacientes biopsiadas e não há biópsias controle para comparação.

A crítica a este trabalho reside na afirmação de atrofia dérmica baseada no exame histológico. A espessura dérmica, assim como a espessura epidérmica, varia entre as diferentes regiões do corpo e sofre influência de diversos outros fatores, como idade e o fotodano. A confirmação histológica da atrofia dérmica relacionada a AFF requer a comparação com amostras da mesma região de indivíduos de mesma idade e com grau de fotoenvelhecimento semelhante. A dificuldade de se obter fragmentos de pele da linha de implantação frontal de um grande número de indivíduos normais consiste em um dos obstáculos para o estudo da atrofia relacionada a AFF. Outro limitante é a variação das dimensões do tecido correlacionada com o processamento laboratorial. No caso da epiderme é possível contar numericamente as camadas de queratinócitos, mas no caso da derme esse método não seria aplicável. A avaliação histológica de uma atrofia hipodérmica seria ainda mais difícil de ser avaliada, uma vez que a maioria dos fragmentos colhidos não representa todo compartimento subcutâneo.

Estudos com métodos de imagem que consigam medir a espessura dérmica e/ou hipodérmica “in vivo” e possam realizar a avaliação em pacientes e controles adequadamente pareados são necessários para o estudo da atrofia dérmica e/ou hipodérmica relacionada a AFF. O exame de MCRL, utilizado neste trabalho, não apresenta profundidade suficiente para avaliação de estruturas abaixo da derme superficial. O ultrassom de alta frequência de 20 a 24MHz é capaz de avaliar de forma não invasiva os

compartimentos dérmico e hipodérmico. O estudo americano previamente realizado com ultrassom de alta frequência utilizou um dispositivo de 75MHz, não sendo capaz de atingir a profundidade adequada para avaliação dérmica (Dodd e Hordinsky, 2015). Não existem até o momento estudos com ultrassom de alta frequência de 20 a 24MHz em pacientes com AFF. A tomografia de coerência óptica permite avaliação de estruturas até 3mm abaixo da superfície, podendo ser suficiente para região frontal de pacientes de AFF. O estudo recentemente publicado que utilizou esta metodologia em pacientes com AFF não citou a espessura dérmica em sua amostra (Vazquez-Herrera *et al.*, 2018).

5.2.3 Considerações gerais sobre o acometimento da epiderme na AFF

A prevalência de LP pigmentoso em metade dos casos desse estudo confirma os dados da literatura e sugere uma frequente associação da doença folicular inflamatória com uma dermatite de interface dermo-epidérmica. A constatação de uma elevada frequência de acometimento epidérmico em pacientes com AFF convida a algumas considerações do ponto de vista etiológico e terapêutico.

O aumento da prevalência da doença nos últimos anos e sua associação com o uso de cremes faciais em um recente estudo caso-controle (Aldoori *et al.*, 2016a) parece apontar para um possível fator desencadeante externo relacionado às formulações tópicas de uso na face. No mesmo estudo caso-controle citado foram realizados alguns testes de contato na tentativa de detectar a substância potencialmente causativa da reação inflamatória, mas

apenas uma leve sensibilização maior às fragrâncias foi detectada nas pacientes do estudo, quando comparada a população geral. A negatividade de testes de contato em pacientes com AFF não exclui a possibilidade de outras vias imunológicas (não alérgicas) estarem sendo ativadas através do contato com substâncias exógenas. Neste sentido, a comprovação do acometimento epidérmico na doença e sua frequente localização na face poderia reforçar a idéia de que o desencadeante externo da AFF está presente em produtos de uso dermatológico, incluindo os protetores solares.

A possível correlação da doença com o uso de protetores solares causou grande polêmica na comunidade científica (Aldoori *et al.*, 2016a e 2016b; Anstey, 2016; Donati, 2016; Dhana *et al.*, 2017; Elloudi *et al.*, 2017; Rudnicka e Rakowska, 2017). Uma publicação ressaltou a influência de protetores solares químicos (oxibenzona) na homeostase hormonal em alguns animais (Strazzulla *et al.*, 2017) e seus efeitos desconhecidos no folículo piloso humano. Recentemente foi realizado um estudo que realizou testes de contato aos componentes de protetores solares e investigou a possível influência da luz ultravioleta na reação imunológica aos alérgenos normalmente investigados. Os resultados foram semelhantes aos publicados previamente para testes de contato com a bateria padrão e cosmética e não foi detectada reação às substâncias dos protetores solares (“in press”). Com esses resultados, pode-se afirmar que a alteração epidérmica observada nos pacientes com AFF não está associada a dermatite de contato alérgica ou fotoalérgica às substâncias normalmente testadas e aos protetores solares químicos. A possibilidade de uma reação imunológica não alérgica e a

combinação de múltiplos fatores desencadeantes não foram estudadas neste desenho e não se pode excluir completamente a possibilidade de substâncias químicas serem o fator desencadeante da doença.

Por outro lado, o acometimento epidérmico frequente da AFF comprovado nessa série pode ser um fator de confusão na associação da doença com o uso de cosméticos faciais (Donati, 2016). As alterações da cor da pele causadas pela dermatite de interface dermo-epidérmica podem ser clinicamente confundidas com melasma, alterações senis ou rosácea e levam ao uso de produtos dermatológicos para tentar aliviar o aspecto clínico das lesões. Neste caso, a doença se iniciaria pelo acometimento da pele da face, levaria ao uso mais frequente de cremes e protetores solares, e o diagnóstico da doença só seria realizado posteriormente quando ocorresse o envolvimento folicular nos supercílios e linha de implantação frontal. O estudo futuro da relação cronológica entre o acometimento da pele e dos folículos será fundamental para comprovação dessa hipótese.

Do ponto de vista terapêutico, a comprovação do acometimento epidérmico na AFF poderia levar a especulação da utilidade de drogas usadas em doenças que cursam com dermatite de interface dermo-epidérmica, como dermatomiosite e lupus. Além dos anti-maláricos, já utilizados em AFF (Samrao *et al.*, 2010), metotrexate poderia ser incluído no arsenal terapêutico da AFF. Existem poucos relatos de uso de metotrexate em AFF. Um estudo retrospectivo publicado em 2013 relatou um resultado favorável em apenas um de três pacientes com AFF tratados com metotrexate (Ladizinski *et al.*, 2013). O resultado recentemente publicado de

um estudo clínico prospectivo randomizado e controlado que demonstrou maior eficácia do metotrexate comparado com hidroxicloroquina em pacientes com LPP (Naeini *et al.*, 2017) é mais um incentivo para o estudo dessa droga em pacientes com AFF.

Em relação a espessura da pele, o aspecto clinicamente atrófico observado na pele dos pacientes não pode ser atribuído ao afinamento da epiderme. Acredita-se que o aspecto atrófico observado na linha de implantação nos pacientes do presente estudo seja devido a atrofia dérmica e/ou hipodérmica, hipótese aguardando estudos de desenho adequado para comprovação. Caso confirmada, a atrofia cutânea poderá ter implicações na compreensão dos mecanismos fisiopatogênicos da doença, incluindo sua relação com fatores hormonais amplamente aceita mas pouco compreendida até o momento. A influência da falta dos hormônios femininos na espessura cutânea já é bastante estudada em mulheres menopausadas e pode ser parcialmente evitada com uso de terapias hormonais locais ou sistêmicas (Calleja-Agius e Brincat, 2012). Uma melhor compreensão do afinamento cutâneo dos pacientes com AFF e sua correlação com os fatores hormonais dos pacientes serão fundamentais para avaliar a possível utilidade de terapias de reposição hormonal na doença. Até o momento, não existem evidências da eficácia de terapias de reposição hormonal na AFF (Kossard, 1994; Banka *et al.*, 2014). Nenhum estudo comparativo e prospectivo foi realizado para investigação da influência de terapias de reposição hormonal em AFF, sendo os resultados atuais obtidos apenas da análise retrospectiva de poucos casos isolados.

5.3 Considerações Gerais do Acometimento Fora do Couro Cabeludo na AFF

O reconhecimento clínico por parte dos dermatologistas das diversas alterações relacionadas ao acometimento da pele da face, pescoço e região anterossuperior do tórax de pacientes com AFF é o primeiro passo para futuros estudos que permitirão avaliar a temporalidade desse acometimento em relação a perda dos cabelos.

Caso se confirme o início da doença fora do couro cabeludo, o estudo clínico e laboratorial dessas alterações permitirá o diagnóstico e o tratamento mais precoces em futuros casos, evitando o dano inestético relacionado à perda dos supercílios e cabelos.

A detecção da doença em seus estágios mais iniciais é fundamental para excluir possíveis fatores de confusão atualmente relacionados a doença e aproximar os pesquisadores da descoberta do desencadeante ambiental possivelmente envolvido.

6 CONCLUSÕES

a) Estudar a frequência das alterações clínicas relacionadas ao acometimento dos folículos velos em pacientes com alopecia frontal fibrosante.

- A ausência de pelos velos ao exame dermatoscópico varia entre as diferentes regiões da face, sendo mais frequente nas porções mais superiores da face e apresentando frequências decrescentes conforme se distancia da linha de implantação frontal.
- As pápulas da face se localizam principalmente nas regiões temporal, malar e mento e ocorrem em mais da metade dos pacientes.
- Pontos vermelhos foliculares localizados na glabella são raros.

b) Comparar o acometimento dos folículos velos da linha de implantação frontal dos pacientes com alopecia frontal fibrosante com grupo controle de pele normal pela microscopia confocal de reflectância a laser “in vivo”.

- Pacientes com alopecia frontal fibrosante apresentam densidade folicular diminuída em comparação com controles pareados por gênero e idade. A avaliação da densidade folicular da linha de implantação frontal através do exame de microscopia confocal de reflectância a laser apresenta boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de AFF.

c) Estudar a frequência das alterações clínicas relacionadas ao acometimento da epiderme em pacientes com alopecia frontal fibrosante.

- Lesões hipercrômicas sugestivas de líquen plano pigmentoso estão presentes em mais da metade dos pacientes.
- Lesões acrômicas são raras.
- Atrofia cutânea clinicamente avaliada através da presença de trama vascular mais evidente na região fronto-temporal é observada em um terço dos pacientes.

d) Verificar se há correlação entre as alterações dos folículos velos e da epiderme e dados clínicos dos pacientes com alopecia frontal fibrosante.

- Lesões hipercrômicas sugestivas de líquen plano pigmentoso ocorrem menos frequentemente em pacientes de fototipos baixos (Fitzpatrick I a III).
- Não há correlação da frequência dos acometimentos dos folículos velos e da epiderme com a idade ou a duração da doença.

e) Comparar a espessura da epiderme da pele dos pacientes com alopecia frontal fibrosante com grupo controle de pele normal, através de exame histopatológico.

- A espessura epidérmica da pele dos pacientes com alopecia frontal fibrosante não difere daquela dos controles, quando pareados por gênero, idade e região examinada.

f) Comparar a espessura epidérmica da pele da linha de implantação frontal dos pacientes com alopecia frontal fibrosante com grupo controle de pele normal pela microscopia confocal de reflectância a laser “in vivo”.

- A espessura epidérmica da pele dos pacientes com alopecia frontal fibrosante não difere daquela dos controles, quando pareados por gênero e idade.

7 ANEXOS

Anexo A - Parecer consubstanciado do CEP (partes I e II)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP - HCFMUSP
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DAS MANIFESTAÇÕES FACIAIS DA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE		
Pesquisador: RICARDO ROMITI		
Área Temática:		
Versão: 1		
CAAE: 62426515.1.0000.0068		
Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P		
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 1.857.772		
Apresentação do Projeto:		
Trata-se de um estudo onde os pesquisadores vão realizar a caracterização clínica e identificar possíveis diferenças etiopatogênicas entre LPP e AFF. Os resultados do estudo poderão se tornar marcadores que facilitarão o diagnóstico precoce de casos futuros e contribuirão para novas estratégias terapêuticas na AFF.		
Objetivo da Pesquisa:		
Os pesquisadores vão estudar a prevalência dos diferentes tipos de manifestações dermatológicas da face numa série de pacientes com AFF. Os objetivos estão bem fundamentados e a metodologia adequada para o desenvolvimento do projeto.		
 Avaliação dos Riscos e Benefícios:		
O projeto apresenta risco mínimo para o sujeito da pesquisa, trata-se de coleta de sangue e o estudo morfológico em biópsias coletadas para diagnóstico.		
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:		
Estudo com grande relevância na especialidade médica.		
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:		
O TCLE está adequado para o sujeito da pesquisa.		
<div>Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010 UF: SP Município: SAO PAULO Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br</div>

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 1.857.772

Recomendações:

Recomendamos sua aprovação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_627478.pdf	28/11/2016 08:28:23		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEAFF_mod_2016_2.doc	28/11/2016 08:27:26	RICARDO ROMITI	Aceito
Outros	Cadastro_online_assinado.pdf	07/04/2016 22:49:24	RICARDO ROMITI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoAlineDonati2015.docx	13/12/2015 22:39:39	RICARDO ROMITI	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoassinada.pdf	13/12/2015 22:37:48	RICARDO ROMITI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 1.857.772

SAO PAULO, 08 de Dezembro de 2016

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo B - Parecer consubstanciado do CEP (parte III)

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DA EMENDA		
Título da Pesquisa: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DO ACOMETIMENTO DOS FOLÍCULOS VELOS E DA ESPESSURA CUTÂNEA NA FACE, PESCOÇO E REGIÃO ANTERO-SUPERIOR DO TÓRAX NA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE		
Pesquisador: RICARDO ROMITI		
Área Temática:		
Versão: 2		
CAAE: 62426515.1.0000.0068		
Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P		
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 2.229.253		
Apresentação do Projeto:		
<p>Trata-se de uma emenda ao projeto que apresenta como proposta avaliar aspectos clínicos e de imagem em indivíduos com alopecia frontal fibrosante e comparar com um grupo controle pareado por sexo e idade para análise de espessura cutânea. Os pesquisadores solicitam alteração do título do trabalho, inclusão de um grupo controle e de mais duas metodologias que vão contribuir para esclarecimento das alterações cutâneas. Ainda foi inserido o TCLE para o grupo controle. A solicitação da emenda é pertinente ao projeto proposto e contribuirá para o esclarecimento de pontos importantes da pesquisa.</p>		
Objetivo da Pesquisa:		
<p>O objetivo do estudo é avaliar a prevalência dos diferentes tipos de manifestações dermatológicas da face, pescoço e região antero-superior do tórax em pacientes com AFF. O objetivo do estudo está claro e faz parte da linha de pesquisa do grupo.</p>		
Avaliação dos Riscos e Benefícios:		
<p>O protocolo não apresenta riscos para o sujeito da pesquisa e seus resultados podem contribuir</p>		
<p>Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010 UF: SP Município: SAO PAULO Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br</p>		
Página 01 de 03

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE

Continuação do Parecer: 2.229.253

como apoio diagnóstico na especialidade médica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo tem relevância clínica e pode contribuir para esclarecimentos sobre a doença.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE adicionado para o grupo controle está adequado e obedece as regras desta comissão.

Recomendações:

Recomendamos a aprovação das emendas solicitadas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_942275_E1.pdf	02/08/2017 23:08:06		Aceito
Outros	Emenda.pdf	02/08/2017 23:05:40	RICARDO ROMITI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_semTCLEs_2017.docx	12/07/2017 08:07:34	RICARDO ROMITI	Aceito
Outros	Carta_CAPPESQ_mod_pos_qualiassinada.pdf	23/06/2017 10:01:57	RICARDO ROMITI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEAFF_mod_2017_controle.doc	23/06/2017 09:35:01	RICARDO ROMITI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEAFF_mod_2017.doc	23/06/2017 09:34:49	RICARDO ROMITI	Aceito
Outros	Cadastro_online_assinado.pdf	07/04/2016 22:49:24	RICARDO ROMITI	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoassinada.pdf	13/12/2015 22:37:48	RICARDO ROMITI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE

Continuação do Parecer: 2.229.253

Não

SAO PAULO, 21 de Agosto de 2017

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo C - Termo de consentimento livre e esclarecido (partes I e II)

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº
APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO: ...
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD

DADOS DA PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA "CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DAS MANIFESTAÇÕES FACIAIS DA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE".

PESQUISADOR PRINCIPAL: Ricardo Romiti (CRM 75.298)

DEPARTAMENTO: Dermatologia

Convidamos o (a) senhor (a) para participar desta pesquisa que tem como objetivo estudar e entender melhor a sua doença de cabelos que se chama Alopecia Frontal Fibrosante. Esta doença é uma inflamação de causa desconhecida que destrói a raiz dos cabelos de forma irreversível. Esta pesquisa visa analisar as alterações causadas pela doença na face.

Caso o(a) Senhor(a) concorde em participar deste estudo, vamos fazer algumas perguntas, examinar toda sua pele, cabelos e pelos do corpo, e tirar fotos amplificadas dos locais alterados pela doença para estudar melhor as alterações. Será solicitado um exame de sangue para avaliar se existem outras doenças. A coleta do exame de sangue é feita através da punção de uma veia no braço, como um exame de sangue de rotina. Será retirado uma quantidade de 5ml (uma colher de sopa) de sangue.

Os possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa estão relacionados a picada da agulha no braço, que pode levar a uma leve dor que passará em poucos minutos. Um dia após pode se notar em torno da picada uma mancha roxa que desaparece em poucos dias sem maiores problemas. Não há riscos relacionados as perguntas, ao exame físico e nem as fotos.

Não há benefício direto para o participante pois os resultados não irão alterar seu diagnóstico e nem afetar seu tratamento, porém você estará contribuindo para a melhor compreensão da doença e possivelmente ajudará no diagnóstico mais precoce e no tratamento futuro dos pacientes com a mesma doença.

Os pesquisadores estarão sempre disponíveis para solucionar qualquer eventual desconforto ou problema decorrente desta pesquisa.

Você será atendido normalmente no nosso ambulatório, onde todos os exames e tratamentos indicados para seu caso serão oferecidos, independente de sua participação neste estudo. A coleta de pedaços de pele do couro cabeludo e do rosto serão realizadas apenas quando for necessário para diagnosticar e tratar seu caso, mas não por causa deste estudo. Após este estudo, seu acompanhamento no ambulatório será mantido inalterado.

Você pode em qualquer momento não concordar em participar da pesquisa, mesmo que esta já tenha sido iniciada, e não sofrerá por isso qualquer tipo de penalização.

As informações e imagens obtidas serão analisadas em conjunto com as dos outros pacientes e controles e somente serão acessíveis aos pesquisadores envolvidos, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante; o pesquisador se compromete em utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa e com total privacidade de todos os participantes.

Você irá receber uma via deste termo assinada para seu arquivo.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Caso ocorram despesas relacionadas a problemas da pesquisa, estas serão ressarcidas pelos pesquisadores.

O sangue coletado será avaliado e desprezado, não sendo armazenado.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O pesquisador executante é a Dra. Aline Donati que pode ser encontrada no ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas, prédio dos Ambulatórios, 5º. Andar, bloco 2B, ou pelo telefone 11-9-6262-4321. O investigador principal é o Dr. Ricardo Romiti que pode ser encontrado no endereço Instituto Central do Hospital das Clínicas, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255. Telefone(s) 3088-2804. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5o andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; email: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DAS MANIFESTAÇÕES FACIAIS DA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE”.

Eu discuti as informações acima com o pesquisador responsável (Dr. Ricardo Romiti) ou pessoa(s) por ele delegada (s) (Dra. Aline Donati) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Anexo D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (parte III - caso)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº
APTO:
BAIRRO: CIDADE.....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO: ...
BAIRRO:.....CIDADE:.....
CEP:.....TELEFONE: DDD

DADOS DA PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA “CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DO ACOMETIMENTO DOS FOLÍCULOS VELOS E DA ESPESSURA CUTÂNEA NA FACE, PESCOÇO E REGIÃO ANTERO-SUPERIOR DO TÓRAX NA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE”.

PESQUISADOR PRINCIPAL: Ricardo Romiti (CRM 75.298)

DEPARTAMENTO: Dermatologia

Convidamos o (a) senhor (a) para participar desta pesquisa que tem como objetivo estudar e entender melhor a sua doença de cabelos que se chama Alopecia Frontal Fibrosante. Esta doença é uma inflamação de causa desconhecida que destrói a raiz dos cabelos de forma irreversível. Esta pesquisa visa analisar as alterações causadas pela doença na face, pescoço e colo.

Caso o(a) Senhor(a) concorde em participar deste estudo, vamos fazer algumas perguntas, examinar toda sua pele, cabelos e pelos do corpo, e tirar fotos amplificadas dos locais alterados pela doença para estudar melhor as alterações. Você também será convidado a realizar um exame de imagem (semelhante a um ultrassom da pele) totalmente indolor para avaliar a pele das regiões da face, pescoço e colo. Para obtenção das imagens, será encostado um aparelho sobre sua pele, o que pode lhe causar um leve desconforto durante a realização do exame.

Não há benefício direto para o participante pois os resultados não irão alterar seu diagnóstico e nem afetar seu tratamento, porém você estará contribuindo para a melhor compreensão da doença e possivelmente ajudará no diagnóstico mais precoce e no tratamento futuro dos pacientes com a mesma doença.

Os pesquisadores estarão sempre disponíveis para solucionar qualquer eventual desconforto ou problema decorrente desta pesquisa.

Você será atendido normalmente no nosso ambulatório, onde todos os exames e tratamentos indicados para seu caso serão oferecidos, independente de sua participação neste estudo. A coleta de pedaços de pele do couro cabeludo e do rosto serão realizadas apenas quando for necessário para diagnosticar e tratar seu caso, mas não por causa deste estudo. Após este estudo, seu acompanhamento no ambulatório será mantido inalterado.

Você pode em qualquer momento não concordar em participar da pesquisa, mesmo que esta já tenha sido iniciada, e não sofrerá por isso qualquer tipo de penalização.

As informações e imagens obtidas serão analisadas em conjunto com as dos outros pacientes e controles e somente serão acessíveis aos pesquisadores envolvidos, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante; o pesquisador se compromete em utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa e com total privacidade de todos os participantes.

Você irá receber uma via deste termo assinada para seu arquivo.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Caso ocorram despesas relacionadas a problemas da pesquisa, estas serão ressarcidas pelos pesquisadores.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O pesquisador executante é a Dra. Aline Donati que pode ser encontrada no ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas, prédio dos Ambulatórios, 5º. Andar, bloco 2B, ou pelo telefone 11-9-6262-4321. O investigador principal é o Dr. Ricardo Romiti que pode ser encontrado no endereço Instituto Central do Hospital das Clínicas, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255. Telefone(s) 3088-2804. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5o andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; email: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DO ACOMETIMENTO DOS FOLÍCULOS VELOS E DA ESPESSURA CUTÂNEA NA FACE, PESCOÇO E REGIÃO ANTERO-SUPERIOR DO TÓRAX NA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE”.

Eu discuti as informações acima com o pesquisador responsável (Dr. Ricardo Romiti) ou pessoa(s) por ele delegada (s) (Dra. Aline Donati) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Anexo E - Termo de Consentimento livre e Esclarecido (parte III - controle)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº
APTO:
BAIRRO: CIDADE:.....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO: ...
BAIRRO:.....CIDADE:.....
CEP:.....TELEFONE: DDD

DADOS DA PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA “CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DO ACOMETIMENTO DOS FOLÍCULOS VELOS E DA ESPESSURA CUTÂNEA NA FACE, PESCOÇO E REGIÃO ANTERO-SUPERIOR DO TÓRAX NA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE”.

PESQUISADOR PRINCIPAL: Ricardo Romiti (CRM 75.298)

DEPARTAMENTO: Dermatologia

Convidamos o (a) senhor (a) para participar desta pesquisa que tem como objetivo estudar e entender melhor a doença de cabelos que se chama Alopecia Frontal Fibrosante. Esta doença é uma inflamação de causa desconhecida que destrói a raiz dos cabelos de forma irreversível. Esta pesquisa visa analisar as alterações causadas pela doença na face, pescoço e colo.

Convidamos o(a) senhor(a) a participar como indivíduo controle saudável de uma pesquisa que tem por objetivo comparar a espessura da pele de seu rosto, pescoço e colo, ou seja, de uma pessoa que não tem alopecia frontal fibrosante, com a dos pacientes que tem a doença.

Caso o(a) Senhor(a) concorde em participar deste estudo, você será convidado a realizar um exame de imagem (semelhante a um ultrassom da pele) totalmente indolor para avaliar a pele das regiões da face, pescoço e colo. Para obtenção das imagens, será encostado um aparelho sobre sua pele, o que pode lhe causar um leve desconforto durante a realização do exame.

Não há benefício direto para o participante, porém você estará contribuindo para a melhor compreensão desta doença e possivelmente ajudará no diagnóstico mais precoce e no tratamento futuro de pacientes com a doença.

Os pesquisadores estarão sempre disponíveis para solucionar qualquer eventual desconforto ou problema decorrente desta pesquisa.

Você pode em qualquer momento não concordar em participar da pesquisa, mesmo que esta já tenha sido iniciada, e não sofrerá por isso qualquer tipo de penalização.

As imagens obtidas serão analisadas em conjunto com as de todos os participantes e somente serão acessíveis aos pesquisadores envolvidos, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante; o pesquisador se compromete em utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa e com total privacidade de todos os participantes.

Você irá receber uma via deste termo assinada para seu arquivo.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Caso ocorram despesas relacionadas a problemas da pesquisa, estas serão ressarcidas pelos pesquisadores.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O pesquisador executante é a Dra. Aline Donati que pode ser encontrada no ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas, prédio dos Ambulatórios, 5º. Andar, bloco 2B, ou pelo telefone 11-9-6262-4321. O investigador principal é o Dr. Ricardo Romiti que pode ser encontrado no endereço Instituto Central do Hospital das Clínicas, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255. Telefone(s) 3088-2804. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5o andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; email: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DO ACOMETIMENTO DOS FOLÍCULOS VELOS E DA ESPESSURA CUTÂNEA NA FACE, PESCOÇO E REGIÃO ANTERO-SUPERIOR DO TÓRAX NA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE”.

Eu discuti as informações acima com o pesquisador responsável (Dr. Ricardo Romiti) ou pessoa(s) por ele delegada (s) (Dra. Aline Donati) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do voluntário/ representante legal

Data ____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

8 REFERÊNCIAS

Abbas O, Chedraoui A, Ghosn S. Frontal fibrosing alopecia presenting with components of Piccardi-Lassueur-Graham-Little syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(2 Suppl):S15-8.

Adamson HG. Lichen pilaris, seu spinulosus. *Br J Dermatol*. 1905;17:39-54.

Aldoori N, Dobson K, Holden CR, McDonagh AJ, Harries M, Messenger AG. Frontal fibrosing alopecia: possible association with leave-on facial skin care products and sunscreens; a questionnaire study. *Br J Dermatol*. 2016a;175(4):762-7.

Aldoori N, Dobson K, Holden CR, McDonagh AJ, Harries M, Messenger AG. Frontal fibrosing alopecia: there is no statistically significant association with leave-on facial skin care products and sunscreens: reply from the authors. *Br J Dermatol*. 2016b;175(6):1408-9.

Alegre-Sánchez A, Saceda-Corralo D, Bernárdez C, Molina-Ruiz AM, Arias-Santiago S, Vañó-Galván S. Frontal fibrosing alopecia in male patients: a report of 12 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):e112-4.

AlGaadi S, Miteva M, Tosti A. Frontal fibrosing alopecia in a male presenting with sideburn loss. *Int J Trichology*. 2015;7(2):72-3.

- Andersson AM, Skakkebaek NE. Exposure to exogenous estrogens in food: possible impact on human development and health. *Eur J Endocrinol.* 1999;140(6):477-85.
- Anstey A. Frontal fibrosing alopecia: possible association with leave-on facial skincare products and sunscreens. *Br J Dermatol.* 2016;75(4):663.
- Anzai A, Donati A, Valente NY, Romiti R, Tosti A. Isolated eyebrow loss in frontal fibrosing alopecia: relevance of early diagnosis and treatment. *Br J Dermatol.* 2016;175(5):1099-101.
- Armenores P, Shirato K, Reid C, Sidhu S. Frontal fibrosing alopecia associated with generalized hair loss. *Australas J Dermatol.* 2010;51(3):183-5.
- Banka N, Mubki T, Bunagan MJ, McElwee K, Shapiro J. Frontal fibrosing alopecia: a retrospective clinical review of 62 patients with treatment outcome and long-term follow-up. *Int J Dermatol.* 2014;53(11):1324-30.
- Billero V, Oberlin KE, Miteva M. Red dots in a net-like pattern on the upper chest: a novel clinical observation in frontal fibrosing alopecia and fibrosing alopecia in pattern distribution. *Skin Appendage Disord.* 2018;4(1):47-49.
- Calleja-Agius J, Brincat M. The effect of menopause on the skin and other connective tissues. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(4):273-7.
- Chew AL, Bashir SJ, Wain EM, Fenton DA, Stefanato CM. Expanding the spectrum of frontal fibrosing alopecia: a unifying concept. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(4):653-60.

Coelho TOA, Romiti R, Valente NS, Donati A. Vitiligo-like patches due to epidermal interface changes in frontal fibrosing alopecia: further evidence of non-follicular involvement. *J Pigment Disord*. 2014;2(1):153.

Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens C, Rosner B, Speizer FE. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Engl J Med*. 1995;332(24):1589-93.

Dhana A, Gumedze F, Khumalo NP. Regarding 'Frontal fibrosing alopecia: possible association with leave-on facial skincare products and sunscreens; a questionnaire study'. *Br J Dermatol*. 2017;176(3):836-7.

Dina Y, Okoye GA, Aguh C. The Timing and Distribution of Non-Scalp Hair Loss in Patients with Lichen Planopilaris and Frontal Fibrosing Alopecia: A Survey-Based Study. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Mar 17. pii: S0190-9622(18)30464-X.

Dlova NC. Frontal fibrosing alopecia and lichen planus pigmentosus: is there a link? *Br J Dermatol*. 2013 Feb;168(2):439-42.

Dodd E, Hordinsky M. Non-invasive evaluation of forehead skin in patients with Frontal Fibrosing Alopecia and normal controls: tools to assess cutaneous structure and function. In: 9th World Congress of Hair Research. Miami, USA. *Abstract Book*. 2015, p. 62.

Donati A, Molina L, Doche I, Valente NS, Romiti R. Facial papules in frontal fibrosing alopecia: evidence of vellus follicle involvement. *Arch Dermatol*. 2011;147(12):1424-7.

Donati A. Frontal fibrosing alopecia and sunscreens: cause or consequence? *Br J Dermatol*. 2016;175(4):675-6.

Elloudi S, Gallouj S, Meziane M, Mernissi FZ, Rimani M. Frontal fibrosing alopecia: A prospective study of 20 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2017;144(6-7):409-414.

Fisher JC, Dothard EH, McMichael A. Frontal fibrosing alopecia and concomitant Lichen planus Pigmentosus: a case series. In: 9th World Congress of Hair Research. Miami, USA. *Abstract Book*. 2015, p. 75.

Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988;124(6):869-71.

Galbraith H. Hormones in international meat production: biological, sociological and consumer issues. *Nutr Res Rev*. 2002;15(2):293-314.

Gálvez-Canseco A, Sperling L. Lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia cannot be differentiated by histopathology. *J Cutan Pathol*. 2018;45(5):313-7.

Gavioli CFB et al. Frontal fibrosing alopecia etiology: do environmental and behavioral factors play a role? In: World Congress of Hair Research. Miami, USA. *Abstract Book*. 2015, p. 77.

Georgala S, Katoulis AC, Befon A, Danopoulou I, Georgala C. Treatment of postmenopausal frontal fibrosing alopecia with oral dutasteride. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(1):157-8.

Haytoglu NS, Gurel MS, Erdemir A, Falay T, Dolgun A, Haytoglu TG. Assessment of skin photoaging with reflectance confocal microscopy. *Skin Res Technol*. 2014;20(3):363-72.

Kidambi AD, Dobson K, Holmes S, Messenger A. Frontal fibrosing alopecia in men: an association with leave-on facial cosmetics and sunscreens. *Br J Dermatol*. 2016;175:46.

Kossard S, Lee MS, Wilkinson B. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: a frontal variant of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(1):59-66.

Kossard S. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia. Scarring alopecia in a pattern distribution. *Arch Dermatol*. 1994;130(6):770-4.

Lacarrubba F, Micali G, Tosti A. Absence of vellus hair in the hairline: a videodermatoscopic feature of frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol*. 2013;169(2):473-4.

Ladizinski B, Bazakas A, Selim MA, Olsen EA. Frontal fibrosing alopecia: a retrospective review of 19 patients seen at Duke University. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):749-55.

Lin J, Valdebran M, Bergfeld W, Conic RZ, Piliang M, Atanaskova Mesinkovska N. Hypopigmentation in frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1184-6.

Longo C, Casari A, Beretti F, Cesinaro AM, Pellacani G. Skin aging: in vivo microscopic assessment of epidermal and dermal changes by means of confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(3):e73-82.

Longo C, Galimberti M, De Pace B, Pellacani G, Bencini PL. Laser skin rejuvenation: epidermal changes and collagen remodeling evaluated by in vivo confocal microscopy. *Lasers Med Sci*. 2013;28(3):769-76.

López-Pestaña A, Tuneu A, Lobo C, Ormaechea N, Zubizarreta J, Vildosola S, Del Alcazar E. Facial lesions in frontal fibrosing alopecia (FFA): Clinicopathological features in a series of 12 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(6):987.e1-6.

MacDonald A, Clark C, Holmes S. Frontal fibrosing alopecia: a review of 60 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2012a;67(5):955-61.

Manfredini M, Mazzaglia G, Ciardo S, Simonazzi S, Farnetani F, Longo C, Pellacani G. Does skin hydration influence keratinocyte biology? In vivo evaluation of microscopic skin changes induced by moisturizers by means of reflectance confocal microscopy. *Skin Res Technol*. 2013;19(3):299-307.

Meinhard J, Stroux A, Lünemann L, Vogt A, Blume-Peytavi U. Lichen planopilaris: Epidemiology and prevalence of subtypes - a retrospective analysis in 104 patients. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(3):229-35, 229-36.

Meyer V, Sachse M, Rose C, Wagner G. Follicular red dots of the hip in frontal fibrosing alopecia - do we have to look twice? *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(3):327-8.

Miteva M, Camacho I, Romanelli P, Tosti A. Acute hair loss on the limbs in frontal fibrosing alopecia: a clinicopathological study of two cases. *Br J Dermatol*. 2010;163(2):426-8.

Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo D, Fonda-Pascual P, Rodrigues-Barata AR, Buendía-Castaño D, Alegre-Sánchez A, Pindado-Ortega C, Molins M, Perosanz D, Segurado-Miravalles G, Jaén P, Vañó-Galván S. Frontal fibrosing alopecia: clinical and prognostic classification. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(10):1739-1745.

Moreno-Ramírez D, Camacho Martínez F. Frontal fibrosing alopecia: a survey in 16 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(6):700-5.

Mulinari-Brenner F, et al. Alopecia frontal fibrosante: epidemia? In: Brazilian Congress of Dermatology. Porto Alegre, RS, Brazil. *Abstract Book*. 2016.

Nachman KE, Smith TJ. Hormone Use in Food Animal Production: Assessing Potential Dietary Exposures and Breast Cancer Risk. *Curr Environ Health Rep*. 2015;2(1):1-14.

Naeini FF, Saber M, Asilian A, Hosseini SM. Clinical efficacy and safety of methotrexate versus hydroxychloroquine in preventing lichen planopilaris progress: a randomized clinical trial. *Int J Prev Med*. 2017;8:37.

Olsen EA, Bergfeld WF, Cotsarelis G, Price VH, Shapiro J, Sinclair R, Solomon A, Sperling L, Stenn K, Whiting DA, Bernardo O, Bettencourt M, Bolduc C, Callendar V, Elston D, Hickman J, Ioffreda M, King L, Linzon C, McMichael A, Miller J, Mulinari F, Trancik R; Workshop on Cicatricial Alopecia. Summary of North American Hair Research Society (NAHRS)-sponsored Workshop on Cicatricial Alopecia, Duke University Medical Center, February 10 and 11, 2001. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(1):103-10.

Ormaechea-Pérez N, López-Pestaña A, Zubizarreta-Salvador J, Jaka-Moreno A, Panés-Rodríguez A, Tuneu-Valls A. Frontal fibrosing alopecia in men: presentations in 12 cases and a review of the literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(10):836-44.

Petrof G, Cuell A, Rajkomar VV, Harries MJ, Takwale A, Holmes S, Cunningham F, Kaur MR. Retrospective review of 18 British South Asian women with frontal fibrosing alopecia. *Int J Dermatol*. 2018;57(4):490-1.

Pindado-Ortega C, Saceda-Corralo D, Buendía-Castaño D, Fernández-González P, Monero-Arrones ÓM, Fonda-Pascual P, Rodrigues-Barata AR, Jaén-Olasolo P, Vañó-Galván S. Frontal fibrosing alopecia and cutaneous comorbidities: A potential relationship with rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(3):596-597.e1.

Pirmez R, Donati A, Valente NS, Sodr CT, Tosti A. Glabellar red dots in frontal fibrosing alopecia: a further clinical sign of vellus follicle involvement. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):745-6.

Pirmez R, Duque-Estrada B, Abraham LS, Pinto GM, de Farias DC, Kelly Y, Doche I. It's not all traction: the pseudo 'fringe sign' in frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol*. 2015;173(5):1336-8.

Pirmez R, Duque-Estrada B, Barreto T, Quintella DC, Cuzzi T. Successful Treatment of Facial Papules in Frontal Fibrosing Alopecia with Oral Isotretinoin. *Skin Appendage Disord*. 2017;3(2):111-3.

Pirmez R, Duque-Estrada B, Donati A, Campos-do-Carmo G, Valente NS, Romiti R, Sodré CT, Tosti A. Clinical and dermoscopic features of lichen planus pigmentosus in 37 patients with frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1387-90.

Poblet E, Jiménez F, Pascual A, Piqué E. Frontal fibrosing alopecia versus lichen planopilaris: a clinicopathological study. *Int J Dermatol*. 2006;45(4):375-80.

Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Gaspard U, Piérard GE. Skin climacteric aging and hormone replacement therapy. *J Cosmet Dermatol*. 2006;5(1):3-8.

Ramaswamy P, Mendese G, Goldberg LJ. Scarring alopecia of the sideburns: a unique presentation of frontal fibrosing alopecia in men. *Arch Dermatol*. 2012;148(9):1095-6.

Rito C, Pineiro-Maceira J. Reflectance confocal microscopy in the diagnosis of cutaneous melanoma. *An Bras Dermatol*. 2009;84(6):636-42.

Rudnicka L, Rakowska A. The increasing incidence of frontal fibrosing alopecia. In search of triggering factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(10):1579-1580.

Saceda-Corralo D, Fernández-Crehuet P, Fonda-Pascual P, Pindado-Ortega C, Moreno-Arrones OM, Vañó-Galván S3. Clinical description of frontal fibrosing alopecia with concomitant lichen planopilaris. *Skin Appendage Disord*. 2018;4(2):105-7.

Samrao A, Chew AL, Price V. Frontal fibrosing alopecia: a clinical review of 36 patients. *Br J Dermatol*. 2010;163(6):1296-300.

Soares VC, Mulinari-Brenner F, Souza TE. Lichen planopilaris epidemiology: a retrospective study of 80 cases. *An Bras Dermatol*. 2015;90(5):666-70.

Strazzulla LC, Avila L, Li X, Lo Sicco K, Shapiro J. Prognosis, treatment, and disease outcomes in frontal fibrosing alopecia: A retrospective review of 92 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):203-5.

Strazzulla LC, Avila L, Lo Sicco K, Shapiro J. Response to 'Frontal fibrosing alopecia in men: an association with facial moisturizers and sunscreens'. *Br J Dermatol*. 2017;177(1):323.

Szab G. The regional anatomy of the human integument with special reference to the distribution of hair follicles, sweat glands and melanocytes. *Philos Trans R Soc Lond Series B Biol Sci*. 1967;252:447-85.

Tan KT, Messenger AG. Frontal fibrosing alopecia: clinical presentations and prognosis. *Br J Dermatol*. 2009;160(1):75-9

Tosti A, Piraccini BM, Iorizzo M, Misciali C. Frontal fibrosing alopecia in postmenopausal women. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(1):55-60.

Turegano MM, Sperling LC. Lichenoid folliculitis: A unifying concept. *J Cutan Pathol*. 2017 Mar 26. doi: 10.1111/cup.12938. [Epub ahead of print].

Vañó-Galván S, Molina-Ruiz AM, Serrano-Falcón C, Arias-Santiago S, Rodrigues-Barata AR, Garnacho-Saucedo G, Martorell-Calatayud A, Fernández-Crehuet P, Grimalt R, Aranegui B, Grillo E, Diaz-Ley B, Salido R, Pérez-Gala S, Serrano S, Moreno JC, Jaén P, Camacho FM. Frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 355 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(4):670-8.

Vañó-Galván S, Rodrigues-Barata AR, Urech M, Jiménez-Gómez N, Saceda-Corrado D, Paoli J, Cuevas J, Jaén P. Depression of the frontal veins: A new clinical sign of frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):1087-8.

Vañó-Galván S, Saceda-Corrado D, Moreno-Arrones ÓM, Camacho-Martinez FM. Updated diagnostic criteria for frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):e21-e22.

Vazquez-Herrera NE, Eber AE, Martinez-Velasco MA, Perper M, Cervantes J, Verne SH, Magno RJ, Nouri K, Tosti A. Optical coherence tomography for the investigation of frontal fibrosing alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(2):318-22.

Vogt A, McElwee KJ, Blume-Peytavi U. Biology of the hair follicle. In: Blume-Peytavi U, Whiting U, Trübe RM (Eds.). *Hair growth and disorders*. Berlin: Springer, 2008. Cap. 1.

Warszawik-Hendzel O, Olszewska M, Maj M, Rakowska A, Czuwara J, Rudnicka L. Non-invasive diagnostic techniques in the diagnosis of squamous cell carcinoma. *J Dermatol Case Rep.* 2015;9(4):89-97.

Wong R, Geyer S, Weninger W, Guimberteau JC, Wong JK. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol.* 2016;25(2):92-8.