

CAROLINA OLIVEIRA COSTA FECHINE

Líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante: correlação dos achados clínicos e dermatoscópicos com o grau de inflamação do exame histopatológico

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

Programa de Dermatologia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Romiti



São Paulo

2022

CAROLINA OLIVEIRA COSTA FECHINE

Líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante: correlação dos achados clínicos e dermatoscópicos com o grau de inflamação do exame histopatológico

Versão Original

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

Programa de Dermatologia
Orientador: Prof. Dr. Ricardo Romiti

São Paulo
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Fechine, Carolina Oliveira Costa

Líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante
: correlação dos achados clínicos e dermatoscópicos
com o grau de inflamação do exame histopatológico /
Carolina Oliveira Costa Fechine. -- São Paulo, 2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Dermatologia.

Orientador: Ricardo Romiti.

Descritores: 1.Alopecia 2.Cabelo 3.Líquen plano
4.Dermoscopia 5.Inflamação 6.Histologia

USP/FM/DBD-173/22

Nome: FECHINE, Carolina Oliveira Costa

Título: Líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante: correlação dos achados clínicos e dermatoscópicos com o grau de inflamação do exame histopatológico

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

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Profa. Dra. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

À minha filha Júlia, ao meu marido Roney e aos meu pais, Fátima e Nemézio, que são parte de mim, inspiração maior, razão de vida e força motriz.

AGRADECIMENTOS

À Deus pelo dom da vida, pelas graças alcançadas em cada etapa, por me permitir exercer a profissão que amo.

Ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela potência que representa, por impactar no meu crescimento pessoal e profissional, por ter sido sede da minha pesquisa com todas as ferramentas necessárias.

A todos os pacientes que colaboraram de alguma forma para o desenvolvimento dessa pesquisa, ampliando a compreensão sobre o líquen plano pilar e a alopecia frontal fibrosante.

À minha grande mestra Dra. Neusa Yuriko Sakai Valente, por participar da minha formação médica desde a residência até o doutorado, sendo em cada fase inspiração constante; pelo exemplo de dedicação à dermatologia, por incentivar o ensino e a ciência da forma mais genuína. Obrigada pela co-investigação durante toda a pesquisa, por ser tão presente, por todo o comprometimento e ensinamentos ao longo desses anos. Sou muito grata por tê-la em minha vida.

Ao meu orientador, Dr. Ricardo Romiti, pela confiança empregada, por ser referência científica na dermatologia, por me aceitar como aluna, permitindo minha caminhada acadêmica, por compartilhar sua experiência e pelo convívio amigável ao longo desses anos.

À Dra. Aline Donati, pela generosidade em compartilhar conhecimento com brilhantismo, pela disponibilidade, conselhos, amizade e pelas oportunidades de crescimento profissional; por ser uma grande incentivadora e mentora.

À equipe médica do ambulatório de tricologia do HC-FMUSP onde encontrei grandes amigas, Alessandra Anzai, Andréia Munck, Camila Gavioli, Karina Lopes e tantas pessoas especiais que tornaram essa trajetória mais humana, rica em ensinamentos e troca de conhecimento. Obrigada pela caminhada conjunta, pelos inúmeros cafés no Hospital acompanhados de compreensão, apoio, incentivos em cada obstáculo e sobretudo amizade.

Aos funcionários do departamento de dermatologia, em especial Marcelo Alves e Ruth Eugênio Meneses, e do Laboratório de Dermatopatologia do HC-FMUSP, em especial Antonio

Marques dos Santos e Flávia Cristaldi, pelo apoio durante os anos de convívio e pesquisa no Hospital.

Ao Fábio Andriolo, pela disponibilidade, paciência e ajuda na avaliação estatística e normalização de texto.

Aos membros da banca de qualificação, Dr. Gilles Landman, Dra. Gisele Rezze, Dra. Denise Miyamoto pelas críticas construtivas e sugestões cabíveis que permitiram a melhoria dessa pesquisa.

Aos membros da banca de defesa, pelo tempo dispensado na avaliação desse material e por participarem da minha trajetória acadêmica.

Aos dermatologistas que compactuam com o amor à especialidade e com a vontade de transmitir conhecimento para os colegas em busca da excelência no atendimento e da melhor prática médica.

Aos professores e médicos que fizeram parte da minha formação médica desde a graduação na Universidade Estadual do Ceará, residência em dermatologia no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo e pós-graduação no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, toda minha gratidão, carregue comigo muito de cada mestre.

Aos amigos e familiares, pelas palavras de incentivo, pela base de afeto, pelo apoio perene, pela compressão da ausência física em muitos momentos e por me motivarem a seguir em frente.

Aos meus pais, Maria de Fátima Oliveira Costa e José Nemézio Costa, pelo apoio incondicional, incentivando cada passo, pelos ensinamentos constantes, por serem grandes educadores e transmitirem a grandeza de quem ensina nos exemplos; por fazerem dos meus sonhos prioridades, por fornecerem substrato firme que sempre me permitiu voar na profissão e na vida. Vocês são inspirações constantes e minhas referências de vida.

Ao meu marido, Roney Gonçalves Fechine Feitosa, pelo respaldo incomensurável, pela grandiosidade de caráter, pelo olhar colaborativo sobre essa pesquisa, estendendo a mão e oferecendo todo o suporte possível; por ser um grande médico e um ser humano que me inspira;

pela generosidade do seu tempo, tornando possível a minha dedicação a essa pesquisa e ao meu trabalho. Você é essencial não só nesse processo, mas na minha vida.

À minha filha, Júlia Costa Fechine, que durante a gestação esteve comigo realizando parte dessa pesquisa, e que continua com sua vivacidade e curiosidade pelo mundo me estimulando na direção de novos olhares e a ser cada vez melhor. Obrigada por me ensinar diariamente o que realmente importa. Você é a razão da minha vida.

“Sonhos e sucesso se mesclam pela persistente dedicação de quem age!” (José Nemézio Costa).

RESUMO

Fechine COC. Líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante: correlação dos achados clínicos e dermatoscópicos com o grau de inflamação do exame histopatológico [tese doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: O líquen plano pilar (LPP) é uma forma de alopecia cicatricial linfocítica primária com uma ou mais áreas de alopecia irregular, eritema e descamação peripilares. A alopecia frontal fibrosante (AFF) é considerada variante do LPP, com características clínicas peculiares como recesso frontotemporal em faixa, rarefação de supercílios e perda de outros pelos do corpo. O diagnóstico definitivo das alopecias cicatriciais é realizado através de histopatologia de biópsia do couro cabeludo, evidenciando o padrão inflamatório e áreas de fibrose. Os sintomas, sinais e a extensão clínica são parâmetros utilizados para a escolha terapêutica e seguimento. No entanto, há uma carência de dados sobre a correlação de achados clínicos e dermatoscópicos com a atividade inflamatória histopatológica do LPP e da AFF. **Objetivos:** Avaliar e correlacionar variáveis inflamatórias clínicas e dermatoscópicas, com a inflamação histológica em pacientes com LPP e AFF. **Metodologia:** Trata-se de estudo primário analítico, observacional e transversal. Foram selecionadas 103 pacientes do sexo feminino com suspeita clínica de LPP ou AFF, em primeira consulta, no Ambulatório de Tricologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Os parâmetros clínicos, dermatoscópicos e histológicos foram documentados em formulários padronizados com dados obtidos da mesma área que seria biopsiada. Todas as variáveis foram correlacionadas através de método estatístico. **Resultados:** De um total de 103 pacientes, a amostra final foi de 27 pacientes com LPP e 67 com AFF que preencheram os critérios de inclusão. Em ambos os grupos, o sintoma mais comum foi prurido, e o sinal inflamatório mais prevalente foi descamação peripilar. A dermatoscopia permitiu melhor detalhamento dos sinais e a visualização de telangiectasias descritas como eritema difuso ao exame clínico. A histopatologia evidenciou infiltrado inflamatório mais intenso na AFF ($p=0,02$), e mais profundo no LPP ($p=0,02$). Houve correlação forte direta entre a avaliação do infiltrado inflamatório por método subjetivo e por fração do campo microscópico de 400x com a medição do infiltrado inflamatório por área com o programa *Image J*. As variáveis de sintomas, sinais clínicos e dermatoscópicos não se correlacionaram com a inflamação histopatológica. **Conclusão:** Em nosso estudo, documentamos pacientes assintomáticos e sem sinais inflamatórios clínicos evidentes com infiltrado histopatológico importante. E pacientes com sinais e sintomas relevantes sem inflamação histopatológica significativa. Demonstrou-

se nítida discordância entre sintomas e sinais clínicos ou de dermatoscopia com o grau de inflamação histopatológica. Tal constatação tem repercussões no diagnóstico, conduta terapêutica e seguimento, tendo em vista que nenhuma dessas variáveis clínicas traduz a inflamação histopatológica, não caracterizando parâmetros de atividade do LPP ou da AFF.

Palavras-chave: Alopecia. Cabelo. Líquen plano. Dermoscopia. Inflamação. Histologia.

ABSTRACT

Fechine COC. Lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia: correlation of clinical and dermatoscopic findings with the degree of inflammation in histopathology [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Introduction: Lichen planopilaris (LPP) is a primary lymphocytic scarring alopecia which is clinically characterized by the presence of irregular patches of hair loss with perifollicular erythema and desquamation. Frontal fibrosing alopecia (FFA) is considered a variant of LPP, with distinctive clinical features such as frontotemporal recession of the hairline, rarefaction of eyebrows and loss of hair body. The diagnosis of cicatricial alopecia is performed through histopathology by scalp biopsy, showing the inflammatory pattern and areas of fibrosis. The site should be selected in the area with the most obvious inflammatory clinical changes. Symptoms, inflammatory signs and clinical extent are parameters used for therapeutic choice and follow-up of these diseases. However, there is a lack of data on the correlation of clinical and dermatoscopic findings with the histopathological inflammatory activity of LPP and AFF.

Objectives: Studying and correlating clinical, dermoscopic and histological inflammatory variables in patients with LPP and FFA. **Methodology:** This is a primary analytical, observational and cross-sectional study. A total of 103 female patients with clinically suspected LPP or FFA were selected at first visit at the trichology clinic. Clinical, dermatoscopic and histological parameters were documented on standardized forms with data obtained from the same area that would be biopsied. All variables were correlated using statistical method. **Results:** The final sample was 27 patients with LPP and 67 with AFF. In both groups, the most common symptom was pruritus, and the most prevalent inflammatory sign was follicular hyperkeratosis (peripilar casts). Dermoscopy allowed better detailing of the signs and the visualization of telangiectasias described as diffuse erythema on clinical examination. Histopathology evidenced a more intense inflammatory infiltrate in FFA ($p=0,02$), however with greater depth in the LPP ($p=0,02$). There was a strong direct correlation between the assessment of inflammatory infiltrate by subjective method and by 400x microscopic field method with the measurement of inflammatory infiltrate per area with the *Image J* program. The variables of symptom, clinical and dermatoscopic signs did not correlate with histopathological inflammation. **Conclusion:** In our study, we documented asymptomatic patients without evident clinical inflammatory signs, but with significant histopathological infiltrate. And patients with relevant signs and symptoms without significant histopathological inflammation. There was clear discordance between

symptoms, clinical and dermatoscopic signs with the degree of histopathological inflammation. Thereby, these results have repercussions on diagnosis, therapeutic management and follow-up, since none of these clinical variables translate histopathological inflammation and are not parameters of LPP or FFA activity.

Keywords: Alopecia. Hair. Lichen planus. Dermoscopy. Inflammation. Histology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Histomorfologia do folículo piloso - (HC) haste capilar; (BRE) bainha radicular externa; (BRI) bainha radicular interna; (BF) bainha fibrosa; (CM) células da matriz; (P) pigmento melanocítico; (PD) papila dérmica40
Figura 2 -	Folículo terminal anágeno, corte longitudinal - A) Representação da porção superior com infundíbulo e istmo, evidenciando a glândula sebácea e infiltrado linfocítico perifolicular - B) Região bulbar com representação da papila dérmica e pedúnculo conjuntivo continuando com a bainha fibrosa ao redor do folículo42
Figura 3 -	Clínica LPP - A) Áreas irregulares de alopecia cicatricial - B) Alopecia cicatricial com eritema em região de vértex - C) Alopecia cicatricial difusa sem sinais inflamatórios.....51
Figura 4 -	Clínica AFF - A) Visão frontal - Alopecia em região frontotemporal associada à perda de supercílios - B) Visão lateral - Alopecia associada à evidência de pápulas da face e líquen plano pigmentoso52
Figura 5 -	Classificação clínica AFF - A) Padrão I (linear) - B) Padrão II (difuso) - C) Padrão III (pseudo-franja)53
Figura 6 -	Manifestações clínicas além do couro cabeludo na AFF - A) Pápulas da face em região frontotemporal - B) Líquen plano pigmentoso em região zigomática e malar54
Figura 7 -	Dermatoscopia do couro cabeludo normal (<i>Fotofinder</i> , 20x).....56
Figura 8 -	Dermatoscopia de LPP em região de vértex - A) Descamação peripilar com envolvimento tubular da haste (<i>hair cast</i>) - A e B) Áreas sem abertura folicular, presença de rede pigmentar em favo de mel, descamação peripilar e pontos brancos alargados (<i>Fotofinder</i> , 20x).....57
Figura 9 -	Dermatoscopia de AFF em região frontotemporal - A) Ausência de pelos velos, descamação peripilar leve, eritema peripilar leve - B) Ausência de abertura folicular, presença de pontos brancos alargados, “ <i>lonely hair</i> ” e fio distrófico na linha de implantação (<i>Fotofinder</i> , 20x)58
Figura 10 -	Dermatoscopia de supercílio de AFF com presença de fios finos, fios distróficos, pontos amarelos e pontos brancos (<i>Fotofinder</i> , 20x).....59
Figura 11 -	Histopatologia com corte longitudinal e transversal - A) Corte longitudinal evidenciando folículo piloso com infiltrado perifolicular linfo-histiocitário em região de istmo em paciente com AFF - B) Corte transversal com infiltrado perifolicular liquenóide em região de istmo em paciente com AFF. Na coloração HE (A, B) (100x).....80

Figura 12 -	Intensidade do infiltrado inflamatório perifolicular por campo de maior aumento (400x) - A) Leve - B) Moderada - C) Intenso (HE, 400X)	81
Figura 13 -	Aspecto clínico das lesões de LPP - A) Alopecia em região parietal e vértex - B) Alopecia multifocal em região parietal - C) Alopecia multifocal em região parietal com coalescência de lesões	84
Figura 14 -	Aspecto clínico das lesões de AFF - A) Alopecia em faixa frontotemporal associada à perda de supercílios - B) Quadro clínico avançado com extensa área de alopecia associada à perda de supercílios.....	84
Figura 15 -	Classificação clínica da AFF na linha de implantação - A) Padrão I (linear) - B) Padrão II (difuso ou zigue-zague) - A e B com micropigmentação em local de alopecia de supercílios - C) Padrão III (pseudofranja) com supercílios preservados	85
Figura 16 -	Sinais clínicos AFF - A) Eritema e descamação peripilar - B) AFF com pápulas peripilares em linha de implantação - C) Teste de tração positivo com saída de fio anágeno	86
Figura 17 -	Manifestações extra couro cabeludo - A) AFF e líquen plano pigmentoso em face - B) AFF e pápulas da face em região temporal e malar à direita - C) AFF e evidência vascular em região temporal esquerda	87
Figura 18 -	Dermatoscopia do local demarcado para biópsia de couro cabeludo - A) Descamação peripilar intensa em paciente de LPP - B) Descamação peripilar leve em paciente de AFF	88
Figura 19 -	Dermatoscopia do couro cabeludo - A) Descamação peripilar e eritema peripilar em paciente de LPP - B) Vasos arboriformes peripilares e área branca amorfa em paciente com AFF - C) Vasos arboriformes peripilares e área branca amorfa em paciente com LPP	89
Figura 20 -	Dermatoscopia do couro cabeludo - A) Descamação peripilar, pontos brancos e halo branco peripilar em paciente de AFF - B) Descamação peripilar e pontos azul acinzentados em paciente de LPP - C) Halo branco peripilar (seta branca), ponto preto (seta preta) e pontos amarelos em paciente de AFF (seta amarela).....	89
Figura 21 -	Histopatologia de corte transversal - A) Infiltrado perifolicular leve em região de istmo com fibrose concêntrica em paciente com LPP - B) Infiltrado perifolicular moderado em região de istmo com fibrose concêntrica em paciente com AFF - C) Infiltrado liquenóide e perifolicular intenso em região de istmo em paciente com AFF - Na coloração HE (A, B, C) (200x)	91

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Sinais e sintomas dos pacientes com líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante na avaliação clínica - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020.....	85
Gráfico 2 -	Frequências da área do infiltrado inflamatório no corte transversal de pacientes com líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020.....	91
Gráfico 3 -	Frequências da área do infiltrado inflamatório no corte transversal de pacientes com líquen plano pilar - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020	92
Gráfico 4 -	Frequências da área do infiltrado inflamatório no corte transversal de pacientes com alopecia frontal fibrosante - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020.....	92
Gráfico 5 -	Correlação entre infiltrado inflamatório avaliado por método por área com método subjetivo - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020	95
Gráfico 6 -	Correlação entre infiltrado inflamatório avaliado por método por área com método por campo - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020	95
Gráfico 7 -	Correlação da intensidade de prurido com a área de infiltrado inflamatório histopatológico - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020	96
Gráfico 8 -	Comparação da intensidade de descamação peripilar avaliado clinicamente com a área de infiltrado inflamatório histopatológico - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020.....	97
Gráfico 9 -	Comparação da intensidade de descamação peripilar avaliado por dermatoscopia com a área de infiltrado inflamatório histopatológico - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020.....	97
Gráfico 10 -	Correlação do teste de tração positivo com saída de anágeno com a área de infiltrado inflamatório histopatológico - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020	98
Gráfico 11 -	Correlação do índice de atividade do líquen plano pilar (LPPAI) com a área de infiltrado inflamatório histopatológico - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020	99
Gráfico 12 -	Comparação entre sinais e sintomas inflamatórios de pacientes com líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante com a área de infiltrado inflamatório	

histopatológico - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020.....100

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados demográficos de pacientes com líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020	83
Tabela 2 -	Distribuição das manifestações clínicas além do couro cabeludo em pacientes com líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020.....	87
Tabela 3 -	Distribuição dos sinais de dermatoscopia de couro cabeludo em pacientes com líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020.....	88
Tabela 4 -	Achados histopatológicos no corte transversal nos pacientes de líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020.....	90
Tabela 5 -	Achados histopatológicos no corte longitudinal em pacientes de líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020.....	93
Tabela 6 -	Ausência de correlação das variáveis sintomas e sinais inflamatórios com infiltrado inflamatório do corte transversal medido em área nas pacientes de líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020.....	94
Tabela 7 -	Dados epidemiológicos de líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante em publicações prévias	103
Tabela 8 -	Dados clínicos de sintomas e sinais inflamatórios no local de alopecia em líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante em publicações prévias.....	104

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Classificação das alopecias cicatriciais primárias pela <i>North American Hair Research Society</i> ; 1999, modificada em 2001	43
-------------------	--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

et al.	e outros
ex.	Exemplo

LISTA DE SIGLAS

AFF	Alopecia Frontal Fibrosante
ALODEXFFA	<i>Alopecia Density and Extent Frontal Fibrosing Alopecia</i>
BRE	Bainha radicular externa
BRI	Bainha radicular interna
CD	<i>cluster</i> de diferenciação
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
DHEA	Deidroplandrosterona
FFASI	<i>Frontal Fibrosing Alopecia Severity Index</i>
FFASS	<i>Frontal Fibrosing Alopecia Severity Score</i>
G6PD	Glicose 6 - Fosfato Desidrogenase
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HE	Hematoxilina-Eosina
HLA-B	<i>Human leukocyte antigen-B</i>
HLA-C	<i>Human leukocyte antigen-C</i>
IFD	Imunofluorescência Direta
IFFACG	<i>International FFA Cooperative Group</i>
Ig	Imunoglobulina
JAK	Janus quinase
LE	Lupus Eritematoso
LED	<i>Light Emitting Diode</i>
LPP	Líquen Plano Pilar
LPPAI	<i>Lichen Planopilaris Activity Index</i>
NAHRS	<i>North American Hair Research Society</i>
PAS	Ácido Periódico-Schiff
PPAR- γ	<i>Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UVB	Ultravioleta B

LISTA DE SÍMBOLOS

cm	centímetros
g	gramas
mg	miligramas
mm	milímetros
n	número
nm	nanômetros
OR	<i>Odds Ratio</i>
μm^2	micrômetro ²

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	35
2 OBJETIVOS	37
3 REVISÃO DA LITERATURA	39
3.1 Unidade pilossebácea e o ciclo capilar	39
3.2 Alopecias Cicatriciais	43
3.3 Etiologia e epidemiologia do LPP e da AFF	44
3.4 Aspectos clínicos do LPP e da AFF	50
3.5 Dermatoscopia do couro cabeludo	55
3.5.1 Dermatoscopia: couro cabeludo normal e alopecias cicatriciais	55
3.5.2 Dermatoscopia no LPP e na AFF	56
3.6 Métodos de avaliação clínica do LPP e da AFF	59
3.7 Biópsia de Couro Cabeludo	62
3.8 Aspectos histológicos e de imunofluorescência do LPP e da AFF ...	63
3.9 Tratamento	66
3.9.1 Tratamento do LPP.....	66
3.9.2 Tratamento da AFF.....	70
4 PACIENTES E MÉTODOS	77
4.1 Delineamento do estudo e casuística.....	77
4.1.1 Critérios de inclusão.....	77
4.1.2 Critérios de exclusão:.....	77
4.2 Métodos de avaliação clínica e de dermatoscopia.....	78

4.3 Método de avaliação histopatológico	79
4.4 Aspectos éticos	81
4.5 Análise estatística.....	82
5 RESULTADOS.....	83
5.1 Análise epidemiológica.....	83
5.2 Avaliação clínica	83
5.3 Avaliação da dermatoscopia do couro cabeludo.....	87
5.4 Análise histopatológica	90
5.5 Correlação clínica, dermatoscópica e histopatológica	94
6 DISCUSSÃO	101
7 CONCLUSÃO.....	111
REFERÊNCIAS	113
APÊNDICES	123
ANEXOS	129

1 INTRODUÇÃO

As alopecias cicatriciais são caracterizadas pela destruição permanente do folículo piloso com perda irreversível da haste capilar e englobam amplo espectro de doenças.¹ Na alopecia cicatricial primária, o folículo piloso é o alvo principal da destruição inflamatória. O diagnóstico pode ser desafiador, tendo em vista que a observação clínica de perda dos óstios foliculares e a presença de fibrose na histopatologia são eventos comuns em estágios finais de várias doenças. Na alopecia cicatricial secundária, o folículo piloso é destruído como consequência de outros mecanismos como queimaduras, infecções, traumas.

A classificação das alopecias cicatriciais primárias, elaborada pela *North American Hair Research Society* (NAHRS),² considera o tipo celular predominante de infiltrado inflamatório nas amostras de lesões clínicas ativas de biópsias do couro cabeludo. Dividindo-as em: alopecias linfocíticas (lúpus eritematoso cutâneo crônico; líquen plano pilar - padrão clássico, alopecia frontal fibrosante e síndrome de Graham-Little; pseudopelada de Brocq; alopecia cicatricial central centrífuga; alopecia mucinosa e queratose folicular espinulosa decalvante); neutrofílicas (foliculite decalvante e celulite dissecante); mistas (foliculite queloidiana, acne necrótica e dermatose pustular erosiva) e inespecíficas (desordens não categorizadas).

A epidemiologia das alopecias cicatriciais primárias na população geral é pouco conhecida.¹

O líquen plano pilar (LPP) foi descrito por Pringle em 1895.³ A doença é rara, de causa incerta e mais prevalente no sexo feminino.⁴ Manifesta-se no couro cabeludo como uma ou múltiplas áreas de alopecia cicatricial mais comumente em região de vértex com distribuição centrífuga.¹ Histologicamente, há infiltrado inflamatório linfocitário com agressão folicular preferencialmente em região de istmo.⁵ O LPP é considerado o modelo das alopecias cicatriciais primárias linfocíticas. Os diagnósticos diferenciais da doença incluem: lúpus eritematoso, foliculite decalvante e pseudopelada de Brocq.

A alopecia frontal fibrosante (AFF) foi descrita por Kossard em 1994 e apresenta incidência universal crescente.^{6,7} É considerada variante do LPP com características histopatológicas semelhantes, porém com quadro clínico distinto.⁸ Manifesta-se como alopecia progressiva na linha de implantação capilar associada frequentemente à perda dos supercílios.

Os sintomas (prurido, dor, ardor), sinais (eritema, descamação), extensão clínica e presença de fio anágeno no teste de tração são elementos usados para avaliar a atividade de doença do LPP e da AFF,⁹ trazendo repercussões nas escolhas terapêuticas e no seguimento. No entanto, raros são os estudos na literatura sobre parâmetros clínicos e dermatoscópicos da atividade inflamatória e da progressão dessas doenças. Dentre as pesquisas realizadas até então, observamos resultados variados e por vezes conflitantes.

No Ambulatório de Tricologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), foram observados casos de LPP e AFF, assintomáticos e com poucos sinais inflamatórios ao exame físico, que apresentavam histologia com intensa atividade inflamatória folicular. Em contrapartida, alguns pacientes sintomáticos e com sinais clínicos exuberantes apresentavam infiltrado inflamatório leve ou ausente. Além disso, foram constatados casos de pacientes assintomáticos e com melhora de sinais clínicos evoluindo de modo desfavorável, com avanço da área de alopecia. Tais observações levaram ao desenvolvimento dessa pesquisa.

2 OBJETIVOS

1. Avaliar os sintomas e sinais inflamatórios pelo exame clínico em pacientes com LPP e AFF.
2. Estudar a atividade inflamatória pela dermatoscopia do couro cabeludo em pacientes com LPP e AFF.
3. Estimar a intensidade e localização da inflamação na histopatologia de pacientes com LPP e AFF.
4. Correlacionar a atividade inflamatória clínica e dermatoscópica com o grau de inflamação observado na histopatologia de pacientes com LPP e AFF.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Unidade pilossebácea e o ciclo capilar

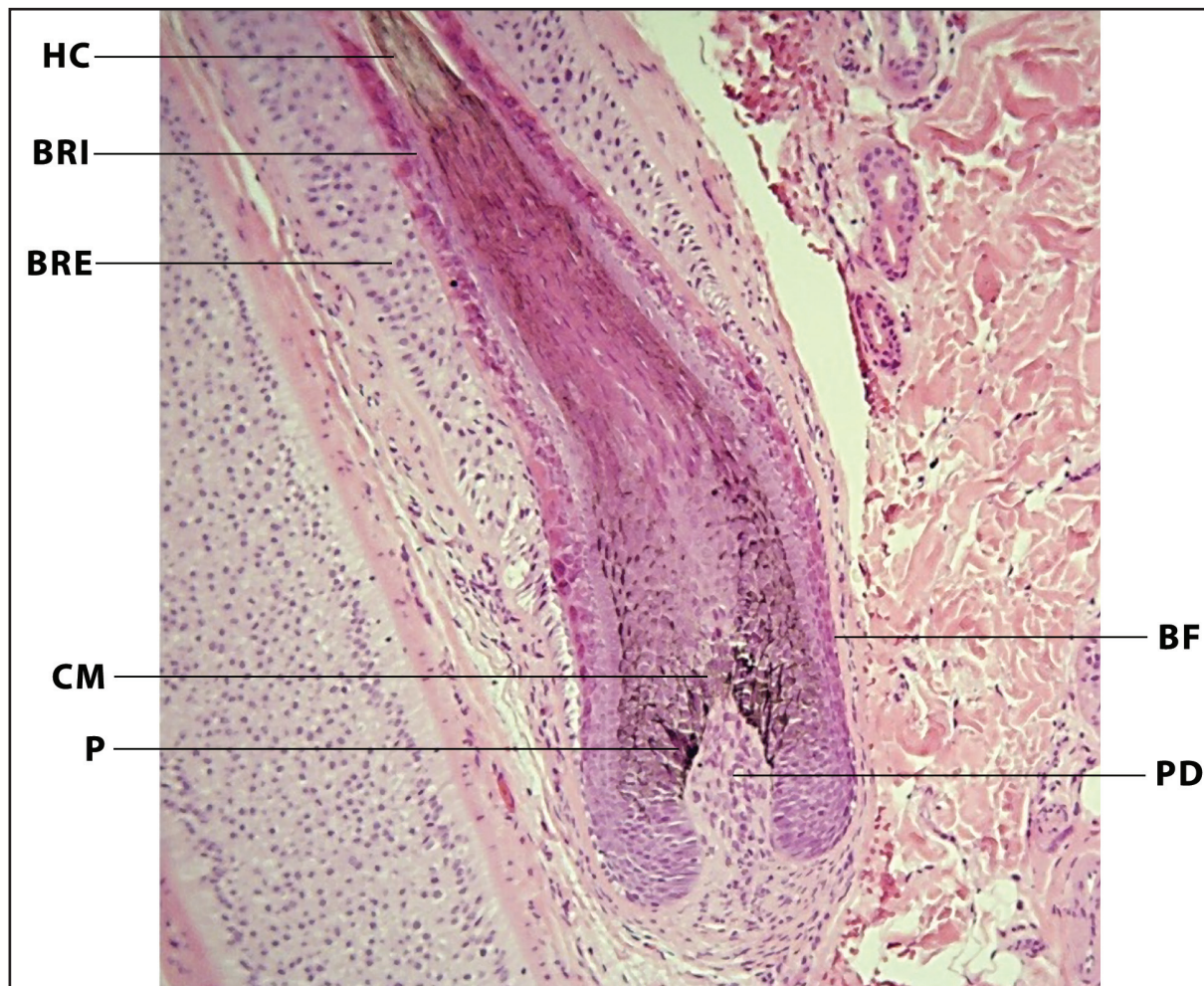
A unidade pilossebácea é formada pelo folículo piloso, glândula sebácea e músculo piloerector. A pele humana contém cerca de cinco milhões de folículos pilosos presentes em todo o corpo, exceto na região palmo-plantar. O couro cabeludo apresenta aproximadamente 100.000 folículos ao nascimento.¹⁰

Embriologicamente, há uma projeção da epiderme fetal que interage com uma área condensada de células mesenquimais através de sinalizações bidirecionais, para a formação de unidades pilossebáceas. Esse programa de diferenciação celular é altamente especializado e geneticamente definido. Não há desenvolvimento folicular, sem sinalização mesenquimal.¹¹

Os folículos pilosos variam em tamanho e forma, mas todos têm a mesma estrutura básica. São formados por múltiplas camadas celulares mesenquimais e epiteliais concêntricas com estruturas guias e planos de clivagem que permitem crescimento direcionado. Observa-se a histomorfologia folicular na Figura 1. A bainha fibrosa de tecido conjuntivo envolve a bainha radicular externa (BRE) composta por uma região externa, média e interna. A bainha radicular interna (BRI) é subdividida na camada de Henle, camada de Huxley e cutícula. As células da matriz no bulbo capilar cobrem a papila dérmica e dão origem à haste capilar, com cutícula, córtex e medula presente apenas nos pelos terminais. Os melanócitos, que estão no bulbo, transferem o pigmento de melanina para os queratinócitos que formam o cabelo. O *bulge* representa um compartimento protuberante e especializado da BRE, próximo ao local de inserção do músculo piloerector. É um nicho para células-tronco epiteliais e neuroectodérmicas, bem como para várias populações de células imaturas, incluindo células de Langerhans e mastócitos imaturos.¹²

A rápida proliferação de células da matriz no bulbo forma a haste capilar, cujo córtex é composto por filamentos intermediários específicos do cabelo associados a outras proteínas. Os melanócitos, intercalados entre as células da matriz, produzem eumelanossomos ou feomelanossomos que são transferidos para os queratinócitos, produzindo a pigmentação da haste pilosa.

Figura 1 - Histomorfologia do folículo piloso - (HC) haste capilar; (BRE) bainha radicular externa; (BRI) bainha radicular interna; (BF) bainha fibrosa; (CM) células da matriz; (P) pigmento melanocítico; (PD) papila dérmica



FONTE: Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

À medida que as células da matriz se diferenciam e se movem para cima, elas são comprimidas e canalizadas em sua forma final pela BRI, cuja dimensão e curvatura determinam em grande parte a forma do cabelo.¹³

Cada folículo, independente do tamanho, pode ser encontrado em uma das três fases do ciclo capilar. A fase anágena (80 a 85% dos fios do couro cabeludo) é um período de crescimento ativo com duração de dois a sete anos. A fase catágena (1% dos fios) é uma breve transição entre a fase anágena e a telógena, com duração de duas a três semanas. A fase telógena (10 a 15% dos fios) dura cerca de 100 dias; e, no seu período final, a haste é liberada.¹⁴ O ciclo é controlado por mudanças finamente ajustadas na sinalização local, baseadas em alterações na expressão de citocinas, hormônios, neurotransmissores e seus receptores, bem como fatores de transcrição

e enzimas, que atuam via endócrina, parácrina ou autócrina. Há uma complexa remodelação, involução e regeneração do folículo durante o ciclo capilar. Não apenas o epitélio, mas também o mesênquima, a matriz extracelular, a vascularização, a inervação e as populações celulares associadas aos folículos capilares sofrem mudanças dramáticas.¹²

A fase anágena apresenta taxa proliferativa aumentada de todas as células foliculares em todos os compartimentos epiteliais, com a maior atividade observada nas células da matriz. Isso leva ao crescimento ativo do cabelo, com células metabolicamente ativas, formando a haste capilar. A duração anágena é geneticamente predeterminada e varia com o tamanho e a localização do folículo piloso.¹²

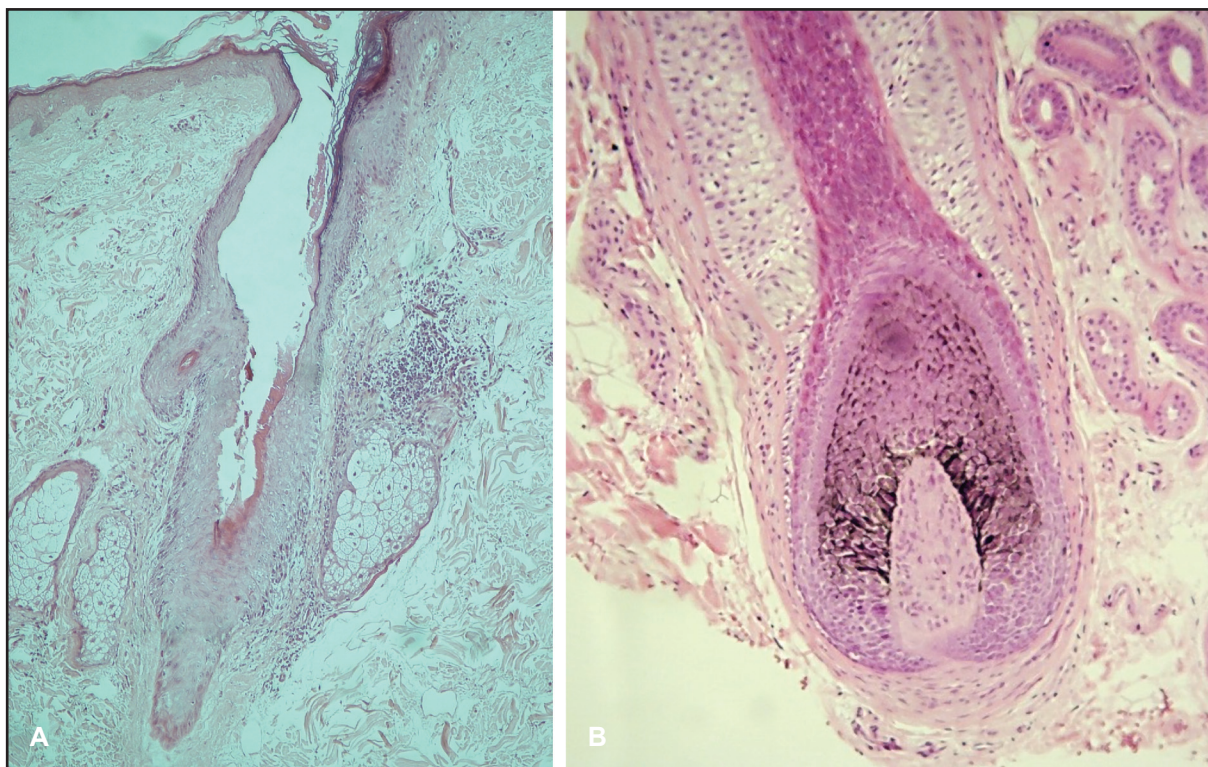
A fase catágena é um período curto que ocorre após a fase anágena tardia e termina com o telógeno precoce. No entanto, é o primeiro componente do ciclo capilar inicial que ocorre após a morfogênese do folículo piloso. A regressão folicular é caracterizada por uma interrupção da produção de proteínas, pigmentos e uma reestruturação da matriz extracelular. Isso ocorre com apoptose maciça na porção transitória, com formação de um trato residual fibroso.¹²

A fase telógena apresenta o menor nível de atividade proliferativa e bioquímica do folículo piloso, que tem cerca de metade do tamanho anterior e não se aprofunda para além da derme superior. Morfologicamente, as células epiteliais cobrem um aglomerado de fibroblastos dérmicos que são os resíduos da papila dérmica. A queda ou liberação da haste capilar é um processo ativo denominada de fase exógena.¹²

Considerando a espessura e profundidade dos pelos, os folículos pilosos são denominados terminais, quando apresentam diâmetro maior que a espessura da BRI, medindo cerca de 0,06 mm. Já os pelos velos são finos, curtos, não pigmentados e caracterizados por um bulbo que se estende somente até a porção superior e média da derme reticular. O diâmetro é inferior à espessura da BRI, sendo menor que 0,03 mm. Os pelos com diâmetro intermediário, entre 0,03 mm e 0,06 mm, são chamados de indeterminados. Além disso, com relação ao pelo, a haste é a porção livre, o acrotríquio é a porção intra-epidérmica, e a raiz é a porção intra-dérmica.^{10,11,14}

O folículo piloso anágeno pode ser anatomicamente dividido em porção superior e segmento inferior. A porção superior engloba: óstio folicular, infundíbulo (do óstio a abertura da glândula sebácea) e istmo (entre a glândula sebácea e a inserção do músculo piloerector)

Figura 2 - Folículo terminal anágeno, corte longitudinal - A) Representação da porção superior com infundíbulo e istmo, evidenciando a glândula sebácea e infiltrado linfocítico perifolicular - B) Região bulbar com representação da papila dérmica e pedúnculo conjuntivo continuando com a bainha fibrosa ao redor do folículo



FONTE: Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

(Figura 2). O segmento inferior compreende a região da inserção do músculo piloerector até a porção final do bulbo, composto por queratinócitos da matriz germinativa e corpos celulares de melanócitos que envolve a papila dérmica.^{11,14}

Segundo McKee et al. (2005), o segmento inferior é dividido em duas regiões: stem (do músculo piloerector até a região denominada de franja de Adamson) e bulbo.¹¹ Já Sperling et al. (2012) descrevem que o folículo anágeno é dividido em quatro porções: infundíbulo, istmo, zona suprabulbar (ponto em que as várias camadas do folículo anágeno começam a se diferenciar) e bulbo.¹⁴

Destaca-se na região do istmo, próximo à inserção do músculo piloerector, o espessamento celular na camada basal da BRE chamado de *bulge*.^{10,11,14} É o local responsável pela renovação do ciclo folicular com a presença de células pluripotentes, cuja diferenciação e crescimento sofrem influências de sinalização proveniente da papila dérmica.¹² As agressões na região do *bulge* podem levar a quadros de alopecias cicatriciais.

3.2 Alopecias Cicatriciais

As alopecias cicatriciais são todas as formas de perda permanente de pelos terminais de uma determinada área em que há substituição do folículo piloso por tecido conjuntivo cicatricial. Podem ser primárias, englobando um grupo diversificado de doenças em que o folículo piloso é o foco primário do processo patogênico, com destruição das células-tronco epiteliais foliculares na região do *bulge*, levando a quadros irreversíveis. Ou secundárias, quando o processo patológico agride indiretamente o folículo piloso, como ocorre em lesões neoplásicas, queimaduras e algumas dermatoses.

As alopecias cicatriciais primárias apresentam etiologia pouco conhecida e sobreposição de várias características clínicas e histológicas, especialmente em estágios mais avançados.

A NAHRS elaborou uma classificação das alopecias cicatriciais primárias, modificada em 2001, considerando o tipo celular predominante de infiltrado inflamatório presente nas amostras de biópsia do couro cabeludo, retiradas de lesões clínicas ativas (Quadro 1). Tal classificação teve o intuito de facilitar a comunicação entre especialistas e a aplicação em pesquisas científicas.²

Quadro 1 - Classificação das alopecias cicatriciais primárias pela *North American Hair Research Society*; 1999, modificada em 2001

Linfocítica Lúpus eritematoso cutâneo crônico Líquen plano pilar LPP clássico Alopecia frontal fibrosante Síndrome de Graham-Little Pseudopelada clássica (Brocq) Alopecia cicatricial central centrífuga Alopecia mucinosa Queratose folicular espinulosa decalvante
Neutrofílica Foliculite decalvante Celulite dissecante
Mistas Foliculite queloidiana Acne necrótica Dermatose pustular erosiva
Alopecia cicatricial primária não especificada

FONTE: *North American Hair Research Society*

Em dois estudos retrospectivos realizados em centros clínicos especializados em pesquisa capilar, a prevalência estimada de alopecia cicatricial primária, dentre todos os pacientes com diagnóstico de alopecia, foi de 3,2% entre 112 pacientes avaliados (Vancouver, em 2004);⁴ e 7,3% entre 5.860 pacientes avaliados (Dallas, em 2001).¹⁵ Mais recentemente em 2019, um estudo retrospectivo multicêntrico, incluindo centros especializados em cabelos na Europa, América, África e Austrália, mostrou prevalência de 27% de alopecias cicatriciais entre 3.133 diagnósticos de alopecia, com aumento significativo.¹⁶

Diversas pesquisas clínicas têm sido direcionadas para o entendimento da patogênese das alopecias cicatriciais. No entanto, pouco se tem evoluído sobre a etiopatogenia dessas doenças. A escolha terapêutica, o seguimento e a avaliação prognóstica também são, muitas vezes, um desafio clínico.

3.3 Etiologia e epidemiologia do LPP e da AFF

O líquen plano pilar (LPP) é uma doença inflamatória crônica rara. A etiologia é desconhecida com provável componente autoimune.¹⁵ Estudos demonstraram a existência de respostas imunológicas mediadas por células T com uma proporção CD8:CD4 aumentada na porção superior do folículo, além de atividade proliferativa diminuída na região do *bulge* em comparação com folículos pilosos saudáveis.¹²

Avaliações por imunohistoquímica indicam aumento de células CD8 citotóxicas em região de *bulge* e infundíbulo de pacientes com LPP e AFF, com potencial ação efetora nos danos ao folículo piloso, mas sem diferenças significativas entre as doenças. Há ainda evidências da participação de macrófagos com diferentes fenótipos funcionais nas duas doenças (aumento do fenótipo M2 no LPP lesional), com destaque para CD86 e CD163 como marcadores potenciais para distinguir cada condição.¹⁷

O início do processo inflamatório provavelmente ocorre com reconhecimento de antígeno, ativação de linfócitos e apoptose de queratinócitos. Essas reações complexas são realizadas por células apresentadoras de antígenos, moléculas de adesão e citocinas inflamatórias. Estudos sobre expressão de integrinas enfatizam a ocorrência de padrões de expressão molecular de adesão alterados no LPP.¹⁸

Acredita-se que uma reação mediada por células seja potencialmente iniciada pela ação de um agente endógeno ou exógeno, como medicamentos, vírus ou sensibilizantes de contato, que se ligam ao epitélio folicular. Posteriormente, os queratinócitos foliculares atuam como transdutores de sinais, com produção de citocinas e fatores quimiotáticos que iniciam a inflamação. A produção de interferon gama, fator de necrose tumoral alfa e interações com células apresentadoras de antígenos amplificam o processo. E os linfócitos T ativados têm como alvo antígenos foliculares.^{19,20}

Os metais comumente relacionados como sensibilizantes são ouro, mercúrio e cobalto. Agentes infecciosos como vírus da hepatite C, vírus da imunodeficiência humana, vírus do herpes simples ², *Helicobacter pylori*, vírus do papiloma humano e *Treponema pallidum* também podem ter envolvimento na patogênese. Além disso, as erupções liquenóides são reações relatadas após exposição a vários medicamentos. Os agentes mais comuns incluem antimaláricos, ouro, betabloqueadores, tiazida, quinidina, ácido para-amino-salicílico e inibidores da enzima de conversão da angiotensina.²¹ Lesões liquenóides também podem ser observadas em: doença hepática crônica, doença intestinal crônica, diabetes, tireoidite, timoma, malignidades e trauma.²²

Embora a patogênese do LPP mostre semelhanças com a do líquen plano cutâneo, há diferenças na deposição de imunorreativos. A imunofluorescência direta de lesões do couro cabeludo de sete pacientes com LPP demonstrou que todos tinham depósitos lineares anormais de imunoglobulinas restritos à zona da membrana basal dos folículos capilares, sendo IgG ou IgA em cinco pacientes e IgG em combinação com outras imunoglobulinas em dois pacientes. Depósitos de fibrina na zona da membrana basal estavam presentes em apenas um paciente e eram de aparência linear. Não houve coloração de corpos ovóides. Essas anormalidades diferem daquelas associadas ao líquen plano em que a maioria tem: depósitos de fibrina na zona da membrana basal, depósitos da zona da membrana basal com aparência fibrilar e depósitos de imunoglobulina sobre corpos ovóides.²³ Mais estudos são necessários para delinear as características distintas de cada doença.

Com relação à epidemiologia, o LPP acomete, frequentemente, mulheres brancas de meia idade, com pico entre 30 e 60 anos.^{24,25} A proporção observada de mulheres para homens é de 1,8:1.⁴ A incidência anual em quatro centros de referência em atendimento em doenças dos cabelos nos Estados Unidos variou de 1,15% a 7,59% entre todos os pacientes com alopecia.²⁶

Em estudo de 2014 no centro especializado em cabelos de Berlim, foi observado prevalência de 5,2% de casos de LPP, sendo 3,5% LPP clássico e 1,6% AFF.²⁷

Em 2021, estudo de coorte retrospectivo de pacientes com LPP e AFF, em um sistema de saúde de Nova Iorque, atendidos entre 2015 e 2018, documentou uma prevalência bruta global de 0,032% (14,3 casos por 100.000 pessoas) para as duas doenças analisadas de forma combinada. Ao avaliar cada doença separadamente, a prevalência ajustada para idade e sexo foi de 0,016% para LPP e 0,012% para AFF. Mulheres tiveram uma prevalência de doença maior (0,023% em mulheres versus 0,006% em homens), embora tal proporção fosse mais distorcida para AFF (0,012% feminino versus 0,001% masculino) em comparação com LPP (0,011% feminino versus 0,004% masculino).²⁸

A AFF é um tipo de alopecia cicatricial linfocítica considerada variante do LPP. Foi descrita por Kossard em 1994 como doença prevalente em mulheres caucasianas pós-menopausadas.⁶ Atualmente, novas publicações, como relatos e séries de casos, apontam a ocorrência da doença em mulheres de diferentes origens étnicas, na menacme, em homens e, até mesmo, na faixa etária pediátrica.^{29,30}

Mirmirani et al. (2018) consideraram a AFF como uma epidemia emergente após avaliarem a evolução histórica de produção científica relacionada à doença. Foi usado a análise de tendências do *Medline* que considera o número total e a porcentagem de artigos publicados na literatura médica sobre determinado assunto. Uma análise de tendência de artigos publicados de 1905 a 2016 não mostra dados de AFF anteriores a 1994. Com relação às publicações referenciadas, houve um aumento de 1 (0,229%) em 1994 para 44 (3,5%) em 2016. O número de pacientes por coorte publicado também aumentou dramaticamente desde o primeiro relato da AFF. Isso contrasta com outros tipos de alopecias cicatriciais que não tiveram aumentos significativos no mesmo período.³¹

No Brasil, Soares et al. publicaram em 2015 uma série de casos com 80 pacientes de LPP, sendo 51 LPP clássico e 29 AFF do centro de atendimento em Curitiba.³² Desde a descrição dos seis primeiros casos de AFF no Brasil em 2007 por Mulinari-Brenner et al., sendo o primeiro caso atendido no centro de Curitiba em 2001, observou-se uma curva ascendente com acréscimo de novos casos.^{32,33}

Um estudo retrospectivo multicêntrico (2019) que incluiu dados de pacientes avaliados em centros de referência especializados em cabelos em quatro continentes (Europa, América, África e Austrália) observou: 2.835 pacientes com 3.133 diagnósticos de alopecia (73% não cicatriciais e 27% alopecias cicatriciais). Ao todo, 57 tipos diferentes de alopecia foram caracterizados. O tipo mais frequente foi alopecia androgenética (37,7%), seguida por alopecia areata (18,2%), eflúvio telógeno (11,3%), alopecia frontal fibrosante (10,8%), líquen planopilar (7,6%), foliculite decalvante (2,8%), lúpus discóide (1,9%) e alopecia fibrosante com distribuição padrão (1,8%). A AFF foi a causa mais frequente de alopecia cicatricial em todas as áreas geográficas estudadas.¹⁶

A patogênese da AFF é desconhecida. Estudos apontam para participação de fatores imunológicos, hormonais, genéticos e ambientais. O aumento rápido e progressivo no número de casos de AFF, não acompanhado pelo LPP clássico, aponta para contribuição de fatores de risco ambientais ou fenômenos epigenéticos para o desenvolvimento da doença.

O folículo piloso é agredido por infiltrado inflamatório imunomediado em região de istmo com prevalência de linfócitos T CD8.³⁴ Algumas hipóteses de mecanismos envolvidos são a perda do privilégio imune folicular e uma deficiência do receptor PPAR- γ (*receptor peroxisome proliferator-activated*), que possui atividade antifibrótica. Os fatores desencadeantes ainda são desconhecidos.³⁵⁻³⁷

Estudos prévios observacionais demonstram prevalência aumentada de doenças autoimunes (cerca de 30%) em pacientes com AFF como hipotireoidismo (cerca de 23%) acima do esperado na população geral (3-10%).^{7,38,39}

A predominância de acometimento no gênero feminino, na pós-menopausa e menopausa precoce; o efeito terapêutico de medicações anti-androgênicas, como os inibidores da 5 α -redutase, e a associação frequente com alopecia androgenética são fatores que fortalecem a hipótese de participação hormonal na doença. Um estudo aponta que o DHEA (dehidroepiandrosterona) e o DHEA-sulfato são essenciais para a atividade do PPAR- γ , e seu declínio com a menopausa pode explicar a deficiência de PPAR- γ descrita na AFF.⁴⁰ Outro estudo, caso-controle, apontou como fatores de risco para a AFF idade mais precoce de menopausa e uso de tamoxifeno; já o uso de dispositivo intra-uterino foi relatado como fator protetor.⁴¹ Ranasinghe et al. (2017) avaliaram a prevalência de excesso de andrógenos na população pós-menopausada de 168

pacientes com LPP ou AFF. O excesso de andrógenos foi identificado em 31,5% pacientes com LPP; já a deficiência de andrógenos foi identificada em 32,1% na AFF.⁴² Em 2018, estudo caso-controle multicêntrico mostrou risco aumentado para a AFF em pacientes com maior exposição hormonal (gravidez, terapia de reposição e uso de raloxifeno).³⁹ Até o momento, o mecanismo exato pelo qual os hormônios sexuais participam da patogênese da AFF ainda não foi elucidado.

O surgimento de casos de AFF em membros de uma mesma família levantou a hipótese de participação genética. O relato de incidência familiar ocorre em 8 a 11% dos casos.^{38,43} Tziotzios et al. propuseram uma possível herança autossômica dominante com penetrância incompleta.⁴⁴ Mas isso não justifica os casos esporádicos da doença. Em 2019, foi publicado um estudo genômico, identificando a associação de pacientes com AFF e o HLA-B*07:02, que favoreceria a expressão de autoantígenos foliculares. Sugeriu-se que a AFF deva ser considerada uma inflamação crônica imunomediada.³⁷ Não há associação relatada com o HLA-DR1, como no líquen plano clássico e em sua variante, síndrome de Graham-Little-Piccardi-Lassueur.⁴⁵

Estudo brasileiro identificou dois haplótipos de suscetibilidade em AFF entre os casos familiares e em casos esporádicos, sendo eles: HLA-C * 17: 01: 01: 02 / B * 42: 01: 01: 01 e HLA-C * 07: 02: 01: 03 / B * 07: 02: 01: 01. Tais evidências reforçam a participação genética, mas também indicam o envolvimento de gatilhos ambientais para o desenvolvimento da doença, já que também foram encontrados em familiares não afetados pela doença.⁴⁶

Outras hipóteses estão relacionadas à inflamação neurogênica. Foi relatado aumento da transpiração do couro cabeludo em alguns pacientes com AFF, havendo melhora do prurido e estabilização da doença após terapia para hiperhidrose. Os autores levantaram a hipótese de que o aumento da transpiração desencadearia e manteria a inflamação do folículo piloso.⁴⁷ Um estudo recente documentou expressão alterada de neuropeptídeos (substância P diminuiu e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina aumentou) no couro cabeludo de pacientes afetados por AFF. Isso pode ser responsável por uma diminuição na densidade das fibras nervosas epidérmicas, com produção de sintomas clínicos associados à doença.⁴⁸

A ocorrência da AFF em idades mais avançadas e o aumento expressivo do número de casos em todo o mundo sugerem a participação de fatores ambientais. Casos familiares também podem ocorrer devido à exposição aos mesmos gatilhos.

Produtos cosméticos de uso tópico, como filtros solares, são investigados como possíveis desencadeantes devido a: relação histórica temporal (década de 80); área de manifestação clínica da doença semelhante ao local de aplicação; predomínio em mulheres; redução da produção sebácea na menopausa com maior penetração folicular de ativos; substâncias químicas (ex: azobenzona) que podem atuar como disruptores endócrinos e substâncias físicas como dióxido de titânio que produzem espécies reativas de oxigênio em contato com radiação ultravioleta.

O primeiro estudo que avaliou a relação do uso de produtos cosméticos com a AFF foi publicado por Aldoori et al. (2016).⁴⁹ Observou-se uma incidência dobrada de uso de protetores solares faciais em doentes comparados aos controles. No entanto, menos da metade das pacientes com AFF faziam uso desses produtos, o que não justifica um fator causal isolado. A maioria das pacientes de AFF mostrou teste de contato positivo para fragrâncias (especialmente para hidroperóxido de linalol e bálsamo do Peru), podendo refletir apenas maior uso de produtos cosméticos por essa população. Não houve associação entre a AFF e outros produtos faciais, capilares e tipos de penteados. O mesmo grupo de pesquisa realizou um estudo caso-controle em homens. O hábito de uso de cremes faciais foi estatisticamente maior nos casos de homens com AFF, quando comparados aos controles (94,1% e 32,4%, respectivamente).⁵⁰

Com relação aos testes de contato em pacientes com AFF, outros autores mostraram positividade para alérgenos de fragrâncias, com valores semelhantes ao observado na população com dermatite de contato alérgica.^{51,52} Já para fotossensibilidade, não houve comprovação de fotoalergia significativa com as substâncias testadas.⁵¹ A presença de testes positivos pode indicar uma maior exposição a determinados produtos cosméticos nesse grupo ou alterações na resposta imune.⁵³ Estudo recente documentou melhora do prurido em couro cabeludo e redução de 70% do eritema peripilar em pacientes com AFF ao suspender contato com alérgeno identificado previamente.⁵²

Seegobin et al.⁵⁴ questionaram a relação dos filtros solares como gatilhos para AFF, apontando problemas metodológicos no estudo de Aldoori et al.⁴⁹ No entanto, outras pesquisas posteriores indicaram o aumento no uso de produtos faciais com filtro solar em pacientes com AFF. Estudo caso-controle (2019) evidenciou que 88% de pacientes com AFF faziam uso diário de filtro solar versus 29% das pacientes do grupo controle.⁵⁵ E estudo multicêntrico caso-controle (2019) relatou associação de risco para AFF no uso de filtro solar facial em mulheres (OR = 1,6; IC95% 1,06-2,41). Para os homens, também houve associação estatística entre a alopecia e uso

de protetores solares faciais (OR = 11,6; IC95% 1,7-80,9) ou cremes antienvelhecimento (OR = 1,84; IC95% 1,04-3,23). Os filtros solares corporais não demonstraram aumento de risco.³⁹

O estudo caso-controle brasileiro (2020) avaliou associação da AFF com variáveis demográficas e de exposição ambiental em população multirracial. Fatores de risco associados foram: uso de alisantes capilares com formol (OR 3,19), sabonete facial comum (não dermatológico) (OR 2,09), hidratante facial (OR 1,99), distúrbios de tireóide (OR 1,69) e rosácea (OR 2,08). Por outro lado, tabagistas (OR 0,33) e usuários de xampu anti-resíduo (OR 0,35) apresentaram associação negativa. Não houve associação com o uso de protetor solar.⁵⁶

Estudos animais in vitro relacionam o uso de substâncias presentes em filtros solares (ex. benzofenonas) com modificações endócrinas.⁵⁷ Mas não há evidências suficientes de impacto negativo desses produtos em humanos. Especula-se que o gatilho para a AFF pode não ser um ingrediente específico dos produtos faciais, mas a retenção deles no folículo piloso, levando a uma resposta imunológica.³⁹

Além disso, já foi detectado nanopartículas de dióxido de titânio na haste capilar de paciente com AFF.⁵⁸ Outro estudo identificou dióxido de titânio nas hastes capilares de 16 pacientes com AFF e três mulheres controle, mas não em controle masculino.⁵⁹ Permanece o questionamento, se o dióxido de titânio penetra no óstio folicular e leva a uma reação liquenóide, ou se é apenas um achado relacionado ao uso de cosméticos que contenham a substância. Até o momento não há evidências suficientes para estabelecer uma relação causal direta entre o uso de filtros solares e o desenvolvimento da AFF, sendo necessários estudos adicionais.⁶⁰

3.4 Aspectos clínicos do LPP e da AFF

O líquen plano pilar é dividido em três subtipos: líquen plano pilar clássico, síndrome de Graham-Little-Piccardi-Lassueur e alopecia frontal fibrosante.^{20,61}

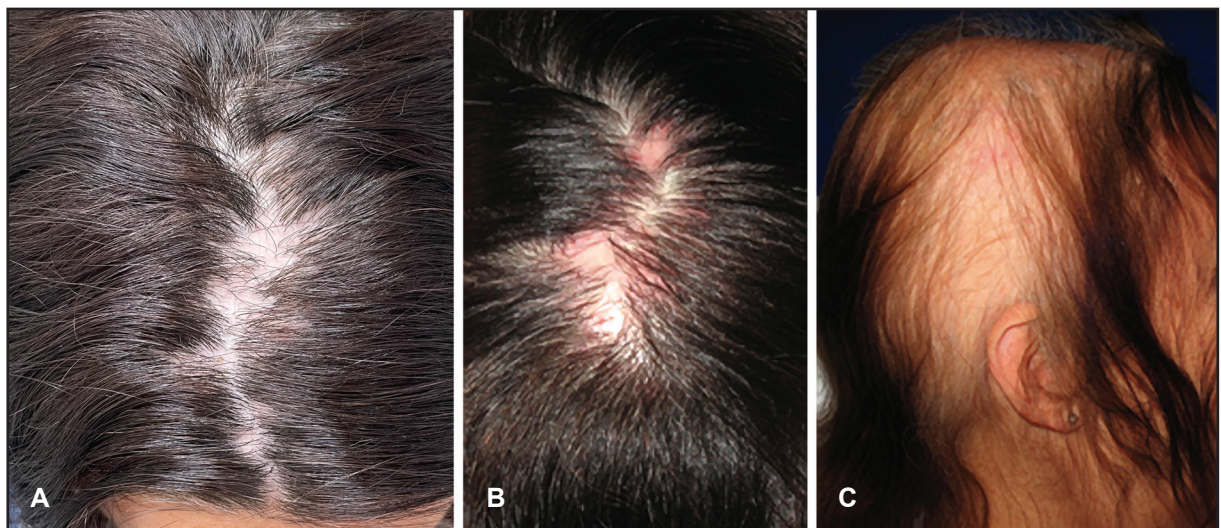
O LPP clássico pode apresentar lesões únicas, múltiplas, focais ou difusas com alopecia irregular, envolvendo comumente vértex e região parietal. Mas pode ocorrer em qualquer local do couro cabeludo. A comunicação entre lesões multifocais pequenas gera um aspecto clínico reticulado. Quadros avançados, com coalescência de lesões, causam aspecto inestético e grande

impacto psicossocial.⁴

Os doentes podem ser assintomáticos ou relatarem sintomas como: prurido, disestesia, dor local e queimação. Luz ultravioleta, irritantes primários, sudorese e estresse podem agravar os sintomas.²⁰ Cerca de 25% dos pacientes apresentam manifestações cutâneas e acometimento de membranas mucosas características de líquen plano e, mais raramente, acometimento ungueal como pitting e onicorrexe.^{4,27} Pápulas poligonais violáceas do líquen plano cutâneo são pouco encontradas em couro cabeludo. Babahosseini et al. (2019) demonstraram presença de 21% de líquen plano em pacientes com LPP, sendo mais frequente o acometimento da cavidade oral (38,5%), depois região genital (21,5%), couro cabeludo (10,8%) e unhas (7,7%). Em estudo retrospectivo brasileiro, acometimento ungueal, na forma de pterígio e síndrome das vinte unhas, foi documentado em 8,75% dos casos de LPP.³²

Ao exame físico de pacientes com LPP, lesões inflamatórias ou áreas fibróticas com ausência de aberturas foliculares são visualizadas no couro cabeludo, variando com a evolução da doença (Figura 3). Podem ser observados: eritema difuso ou peripilar, debris queratóticos, descamação peripilar, óstios dilatados com tufo de pelos e áreas fibróticas. A descamação peripilar é frequentemente observada em área de expansão da alopecia. O teste de tração pode ser positivo com a saída de fios anágenos.⁴ Alguns artigos relacionam a saída de fio anágeno com atividade da doença.^{9,20} Nos quadros clínicos de longa evolução, pode haver áreas com lesões difusas cicatriciais extensas.¹⁵

Figura 3 - Clínica LPP - A) Áreas irregulares de alopecia cicatricial - B) Alopecia cicatricial com eritema em região de vértex - C) Alopecia cicatricial difusa sem sinais inflamatórios



FONTE: Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Asíndrome de Graham-Little-Piccardi-Lassueur é um subtipo mais raro de LPP caracterizado por alopecia cicatricial no couro cabeludo; perda de pelos não cicatricial em regiões axilares e pubianas; e surgimento de pápulas foliculares liquenóides em tronco e extremidades.²⁷

A AFF é um tipo de alopecia cicatricial linfocítica primária considerada variante do LPP com características clínicas peculiares, fazendo alguns autores questionarem se são espectros de uma mesma doença.^{62,63}

A manifestação clínica principal da AFF é o acometimento da borda anterior do couro cabeludo, com recuo progressivo da linha de implantação frontotemporal, levando à atrofia e fibrose (Figura 4). Estudos prévios demonstram um avanço da área de alopecia com aumento, em média, de 1cm por ano em pacientes sem tratamento.^{7,38} Outros locais do couro cabeludo podem ser afetados como regiões parietal, occipital e retroauricular.⁶⁴ Alguns doentes são sintomáticos, referindo prurido, dor e queimação. A presença de sintomas varia amplamente na literatura indo de 3% a 65%.^{7,8} No primeiro estudo multicêntrico espanhol, foi relatado prurido em 35% e tricodinia em 20% dos casos.³⁸

Figura 4 - Clínica AFF - A) Visão frontal - Alopecia em região frontotemporal associada à perda de supercílios - B) Visão lateral - Alopecia associada à evidência de pápulas da face e líquen plano pigmentoso



FONTE: Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

A perda dos supercílios ocorre na maioria dos pacientes de AFF (cerca de 80%) e precede a alopecia do couro cabeludo em 20 a 39% dos casos.^{7,38} A perda costuma ser bilateral, irregular, lenta e assintomática.

Um estudo retrospectivo de 2017 classificou a AFF de acordo com as características clínicas do acometimento da linha de implantação capilar e com o prognóstico da doença. Foram definidos três tipos: padrão I (linear); padrão II (difuso) e padrão III (pseudo-franja) (Figura 5). O padrão linear é o mais comum (48,8%) e a perda na linha de implantação acontece de modo uniforme em faixa. O padrão difuso ou zigue-zague tem pior prognóstico, com associação de perda significativa da densidade capilar atrás da linha de implantação. O padrão pseudo-franja é caracterizado pela preservação de uma faixa de pelos, em região frontal ou temporal, não acometidos pela doença; demonstrou melhor prognóstico e menor incidência de alopecia em supercílios.⁶⁵

Figura 5 - Classificação clínica AFF - A) Padrão I (linear) - B) Padrão II (difuso) - C) Padrão III (pseudo-franja)



FONTE: Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

A AFF apresenta ao exame físico do couro cabeludo: alopecia em linha de implantação frontotemporal, ausência de pelos velos, presença de possíveis sinais inflamatórios como eritema e descamação peripilar. Observa-se a presença de alguns fios terminais remanescentes na área de alopecia, denominados de “*lonely hairs*”.^{7,65} Pode haver atrofia cutânea com evidência de veias frontais.⁶⁶

Outras manifestações observadas em localizações fora do couro cabeludo são: perda de cílios, barba e de outros pelos do corpo (axilares, pubianos, em extremidades); pápulas da face; pontos vermelhos glabellares; líquen plano pigmentoso; lesões hipocrômicas ou vitiligíodes e eritema difuso ou reticular em face ou pescoço.^{38,67,68} A perda dos pelos em região pré-auricular

(costeletas) é um sinal importante de suspeita de AFF em homens.

As pápulas da face foram descritas como manifestação de envolvimento dos folículos velos faciais na AFF (Figura 6).⁶⁹ Histologicamente, observou-se inflamação linfocítica ao redor das unidades pilossebáceas de folículos velos, no entanto sem evidências de inflamação clínica. A prevalência foi de cerca de 14% em estudo multicêntrico de pacientes com AFF.³⁸ Outros estudos demonstraram prevalência ainda maior, chegando a 46%.²⁵ Os pontos vermelhos glabulares também foram descritos como resultado de comprometimento inflamatório de folículos velos.⁷⁰

O líquen plano pigmentoso associado à AFF foi descrito por Dlova em 2013.⁶⁸ Ela observou a ocorrência de máculas hiperocrômicas na face em 54% dos pacientes com AFF. Histologicamente, havia presença de epiderme atrófica, dermatite de interface vacuolar dermoepidérmica e derrame pigmentar. Estudos posteriores demonstraram também maior prevalência de líquen plano pigmentoso em pacientes de AFF com fototipos mais altos (Figura 6).⁷¹

O aumento na descrição de manifestações clínicas além do couro cabeludo associadas à AFF demonstra que o acometimento pode ser generalizado em todos os pelos do corpo e, também, com alterações cutâneas, reforçando a necessidade de terapias sistêmicas.

Figura 6 - Manifestações clínicas além do couro cabeludo na AFF - A) Pápulas da face em região frontotemporal - B) Líquen plano pigmentoso em região zigomática e malar



FONTE: Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

3.5 Dermatoscopia do couro cabeludo

A dermatoscopia é amplamente utilizada na dermatologia para avaliação de lesões cutâneas pigmentadas benignas e malignas. Ao longo dos últimos anos, sua aplicação foi expandida para diferentes afecções dermatológicas. Quando aplicada no estudo do couro cabeludo e da haste capilar é definida como tricoscopia por alguns autores.⁷²⁻⁷⁴

A tricoscopia é método simples, indolor e rápido que representa técnica valiosa e não invasiva para a avaliação de pacientes com alopecia. Revela em detalhes o que ocorre até a profundidade da derme superficial.⁷² Pode ser realizada com um dermatoscópio manual (ampliação de 10x) ou digital (até 70x de ampliação); com uso de luz polarizada e não polarizada; com ou sem óleo de imersão.⁷⁴ É um recurso importante na avaliação clínica e aumenta a precisão diagnóstica de muitas doenças como alopecias cicatriciais, não cicatriciais e desordens da haste capilar. O método é bem aceito pelos pacientes e também é útil para monitorar o tratamento e o acompanhamento clínico.⁷³

3.5.1 Dermatoscopia: couro cabeludo normal e alopecias cicatriciais

O couro cabeludo normal é caracterizado pela presença de aberturas foliculares, contendo cerca de dois a três fios terminais de espessura e cor uniformes (Figura 7).^{75,76} A espessura média do cabelo (fio terminal) é de cerca de 0,06 mm; no entanto, até 10% dos fios são representados por fios finos, menores que 0,03 mm.⁷⁷ Em indivíduos de fototipo mais alto, uma rede pigmentada perifolicular (padrão alveolar) é geralmente visualizada. As aberturas do ducto da glândula sudorípara ecrina aparecem com aspecto de pontos brancos.⁷⁸

Em pacientes com alopecia, várias características foliculares, interfoliculares e da haste capilar podem ser observadas com a dermatoscopia.⁷³⁻⁷⁵ As principais características foliculares incluem: pontos amarelos (folículos ocupados por sebo e queratina); pontos pretos (folículos contendo remanescentes de pelos quebrados); pontos brancos (expressão de aberturas foliculares e glândulas sudoríparas) e pontos vermelhos (folículos rodeados por vasos dilatados e eritrócitos extravasados). As características interfoliculares incluem: hiperpigmentação tipo favo de mel, áreas brancas sugestivas de fibrose e áreas eritematosas. Algumas características dos fios de cabelo incluem: fio em ponto de exclamação (região distal mais larga que a proximal), pelos quebrados (fios fraturados com diâmetro de haste uniforme), pelos velos (com menos de 0,03 mm de espessura).^{75,78,79}

Figura 7 - Dermatoscopia do couro cabeludo normal (*Fotofinder*, 20x)



FONTE: Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

A dermatoscopia é ferramenta útil para distinguir sinais sugestivos de alopecia cicatricial, pois identifica a diminuição da densidade folicular, presença de áreas pálidas e esbranquiçadas com graus variáveis de ausência de aberturas foliculares. A presença de área branca amorfa e ausência de abertura folicular são achados relacionados à fibrose presente na histopatologia,⁸⁰ enquanto, segundo alguns autores, a descamação peripilar e o eritema peripilar estariam relacionados à atividade inflamatórias de doenças como LPP e AFF.⁸¹ Diante disso, outra vantagem da técnica é a seleção do local ideal de biópsia de couro cabeludo, identificando áreas mais afetadas clinicamente, como pelos rodeados por descamação peripilar.⁸¹ Com diagnóstico mais acurado das alopecias, é possível iniciar precocemente intervenções terapêuticas, com efeito benéfico na estabilidade e progressão das doenças.

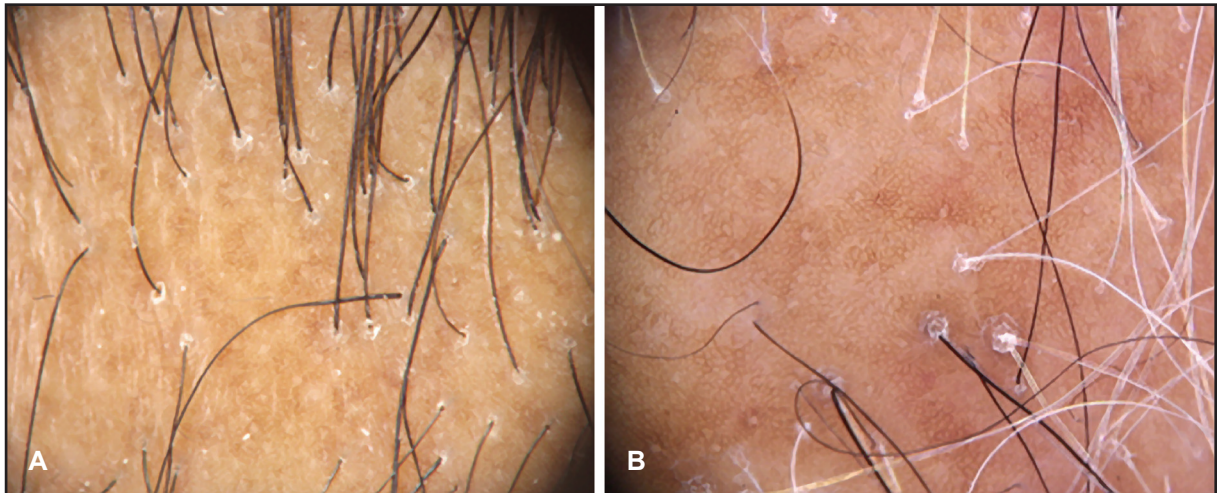
3.5.2 Dermatoscopia no LPP e na AFF

As alopecias cicatriciais apresentam ausência de abertura folicular como achado mais frequente da tricoscopia, com sensibilidade de 100% e especificidade de 99,5%, mesmo quando visualizada apenas em parte do campo dermatoscópico.⁸⁰

O LPP produz um processo inflamatório foliculocêntrico com alterações que podem ser

reveladas através de sinais presentes na dermatoscopia (Figura 8) como: ausência de aberturas foliculares; eritema peripilar; descamação peripilar, que envolve os fios em sua emergência, melhor visualizados com o uso da dermatoscopia seca; áreas brancas e tufo foliculares.⁷⁴ É descrito por alguns autores a presença de pontos azul-acinzentados dispostos em alvo ao redor dos folículos pilosos, tradução da presença de melanófagos na derme papilar.⁸² Miteva e Tosti descreveram que os locais com eritema e descamação peripilar são ideais para realização da biópsia de couro cabeludo devido maior atividade inflamatória do LPP.⁸¹ Em indivíduos afetados pela doença com fototipos altos, observa-se a persistência de rede pigmentar normal dentro das áreas de alopecia, pois a epiderme interfolicular comumente não é afetada pelo processo inflamatório.⁷⁹ A presença de vasos arboriformes pode ser observado e corresponde ao plexo vascular subpapilar.⁸³ Alterações da haste capilar como pili torti e constrição de Pohl-Pinkus também podem ser encontrados no LPP.⁸⁰

Figura 8 - Dermatoscopia de LPP em região de vértex - A) Descamação peripilar com envolvimento tubular da haste (*hair cast*) - A e B) Áreas sem abertura folicular, presença de rede pigmentar em favo de mel, descamação peripilar e pontos brancos alargados (*Fotofinder*, 20x)

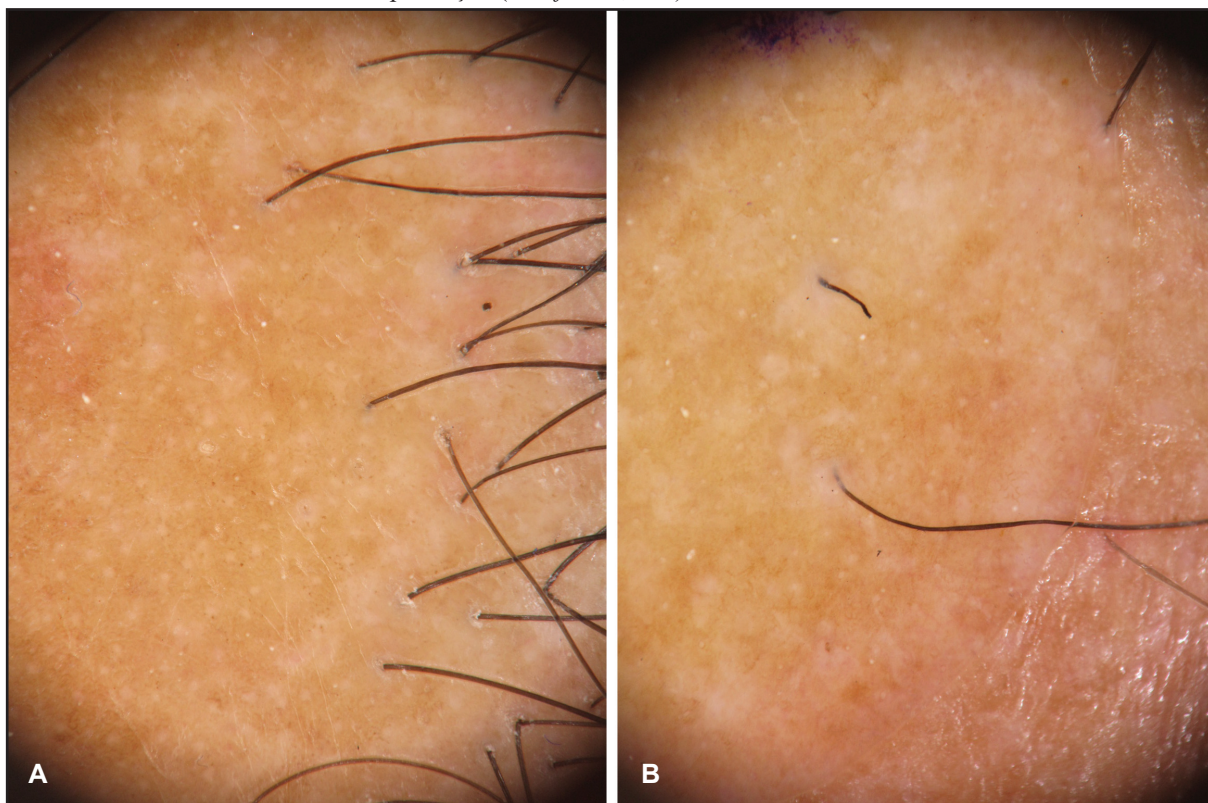


FONTE: Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

A AFF exibe muitas características de dermatoscopia semelhantes ao LPP, mas existem algumas diferenças. O principal achado da AFF é a interrupção abrupta da linha de implantação do cabelo, com a ausência dos pelos velos tipicamente observados em couro cabeludo normal (Figura 9). O LPP afeta pelos terminais, intermediários e velos; por outro lado, estudos prévios, demonstram que a AFF tem predileção pelo acometimento de pelos velos, intermediários e supercílios.⁸⁴ Em estudo com 34 mulheres com AFF, a ausência de pelos velos representou o padrão dermatoscópico predominante (94% dos casos), seguido de descamação peripilar (79% dos casos).⁸⁴ Geralmente, o grau de descamação peripilar é menor que o do LPP.^{80,85} Alguns

autores apontam que a AFF tem menor intensidade de inflamação histopatológica que o LPP,^{14,86} o que poderia justificar uma menor descamação peripilar.^{78,80} O eritema peripilar também tem sido apontado como indicador de atividade da doença.^{80,87,88} Fios terminais únicos na área de alopecia chamados de “*lonely hairs*” foram observados como achado frequente da AFF.⁸⁷ Vañó-Galván et. al. afirmaram que a presença de sinais clínicos e de dermatoscopia típicos de AFF poderia substituir a realização de biópsia de couro cabeludo.³⁸

Figura 9 - Dermatoscopia de AFF em região frontotemporal - A) Ausência de pelos velos, descamação peripilar leve, eritema peripilar leve - B) Ausência de abertura folicular, presença de pontos brancos alargados, “*lonely hair*” e fio distrófico na linha de implantação (*Fotofinder*, 20x)



FONTE: Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Apesar da AFF ser alopecia cicatricial, observa-se que a dermatoscopia da região do supercílio demonstra a presença de achados visualizados em alopecia não cicatricial como: pontos amarelos, pontos pretos, fios distróficos, fios quebrados e pelos finos curtos (Figura 10).⁸⁹

Figura 10 - Dermatoscopia de supercílio de AFF com presença de fios finos, fios distróficos, pontos amarelos e pontos brancos (*Fotofinder*, 20x)



FONTE: Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Outros tipos de alopecia também podem envolver a margem do couro cabeludo e a dermatoscopia é muito útil no diagnóstico diferencial. Em alopecia androgenética, há aumento da variabilidade no calibre dos fios da região frontoparietal. A alopecia areata apresenta sinais dermatoscópicos característicos da doença como fios em pontos de exclamação, fios quebrados e pontos amarelos. Na alopecia de tração, os pelos velos são preservados na linha de implantação capilar.

3.6 Métodos de avaliação clínica do LPP e da AFF

Em 2010, foi introduzido por Chiang et al. um índice de atividade do LPP (LPPAI) que quantifica sinais, sintomas e progressão da doença através de dados colhidos em um fluxograma (Anexo A), permitindo avaliação da evolução clínica e resposta terapêutica.⁹ O estudo incluiu 40 pacientes, sendo 29 com LPP, sete com AFF e quatro com ambas as doenças. Até o momento,

não existiam estudos com dados sistemáticos e objetivos de avaliação clínica.

O índice é composto por: sintomas (prurido, dor e queimação), sinais (eritema difuso, eritema peripilar, descamação peripilar), teste de tração (presença de fio anágeno) e progressão (percepção de piora clínica pelo paciente). O teste de tração é realizado durante o exame físico através da tração lenta de alguns fios no sentido proximal ao distal. É considerado positivo, para alopecia cicatricial, quando há saída de algum fio anágeno. Foram atribuídos valores numéricos pelos autores a esses marcadores inflamatórios de LPP, a fim de obter um resumo quantitativo da atividade da doença, o LPPAI (índice de atividade do LPP).⁹

O peso numérico dado aos sintomas (30%), sinais (30%), teste de tração com fio anágeno (25%) e progressão da doença (15%) levaram à equação: LPPAI (0-10) = (prurido + dor + queimação)/3 + (eritema difuso + eritema peripilar + descamação peripilar)/3 + 2.5 (teste de tração) + 1,5 (progressão)/2. Sinais e sintomas foram pontuados como: 0=ausente, 1=leve, 2=moderado, 3=intenso. Teste de tração: 0=nenhum anágeno e 1=qualquer anágeno. Progressão (percepção de piora clínica pelo paciente): 0=igual, 1=indeterminado, 2=piora (Anexo A).

O índice também foi usado para comparar resposta ao tratamento após seis e doze meses de terapêutica. Redução no LPPAI em até 25% foi considerado como ausência de resposta ao tratamento, de 25 a 85% como resposta parcial e acima de 85% como resposta adequada. Esse foi o primeiro estudo baseado em evidência relatando a eficácia significativa da hidroxicloroquina no tratamento de LPP e AFF após 6 e 12 meses de tratamento. Os autores sugeriram o método, através de fluxograma padronizado e sistema de pontuação, para que os dermatologistas pudessem avaliar a atividade do LPP e da AFF; além de documentar resposta terapêutica com dados mais objetivos para as decisões relativas ao tratamento.

Em 2016, Holmes et al. propuseram o índice de gravidade da AFF (FFASI) como método de avaliação para prática clínica e seguimento. O FFAI utiliza imagens clínicas da linha de implantação capilar em quatro seções. A gravidade da alopecia é classificada de 1 a 5 com base no avanço da linha de implantação capilar. Além da extensão da área acometida, também são avaliados perda de supercílios e cílios; perda de pelos corporais; presença de líquen plano pigmentoso; líquen plano cutâneo, ungueal ou em mucosas; e pápulas da face. Inflamação clínica e densidade capilar na região frontal são documentadas. Todas as pontuações são combinadas para obter uma pontuação máxima de 100.⁹⁰ Sugeriu-se no estudo o registro em formulário

para seguimento global da doença e comparação de resposta terapêutica. Pela experiência dos autores, o critério de maior relevância foi a evolução da extensão clínica da área de alopecia.

Alguns autores criticaram o sistema de pontuação FFASI por considerarem complexo para a prática clínica, com critérios que não representam bem o prognóstico da AFF e por não ter validação. Em 2018, foi publicado outro índice de gravidade da AFF (FFASS) composto por características clínicas indicativas de maior gravidade segundo os avaliadores (extensão de alopecia frontotemporal, perda de supercílio, eritema peripilar, descamação peripilar, prurido e dor). O escore de gravidade variou de 0 a 25 (sendo o valor mais alto de maior gravidade).⁹¹ Embora o FFASS seja mais simples para aplicação prática, quando comparado com o FFASI, também possui limitações. Não há dados de tricoscopia, nem estudo histopatológico e todos os pacientes avaliados eram do sexo feminino.

Uma lista de critérios diagnósticos para AFF foi proposto por Vañó-Galván et al. em publicação de 2018.⁹² Os critérios maiores são: alopecia cicatricial do couro cabeludo em região frontotemporal (na ausência de pápulas foliculares queratóticas no corpo) e alopecia difusa bilateral de supercílios. Os critérios menores incluem: tricoscopia com características típicas (eritema peripilar, descamação peripilar ou ambas); características histopatológicas de alopecia cicatricial com padrão de AFF ou LPP; envolvimento de outras áreas sugestivas de AFF (região occipital, face, costeletas, pelos do corpo) e presença de pápulas faciais não inflamatórias. O diagnóstico requer dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores.

Saceda-Corrado et al. (2020) realizaram estudo com 62 mulheres com AFF documentando que uma em cada quatro pacientes em tratamento, mesmo com estabilidade da doença, apresentaram persistência dos sintomas e sinais inflamatórios. Além disso, algumas pacientes tiveram piora e progressão da alopecia, sem sinais inflamatórios, sugerindo que infiltrados inflamatórios restritos ao istmo não são visíveis na superfície da pele.⁹³

Recentemente (2021), especialistas em doenças dos cabelos de 21 países realizaram um consenso publicado como guideline para ensaios clínicos em AFF. Dentre outras recomendações, propuseram um sistema de estadiamento básico da doença que levou em conta as cinco alterações mais relatadas: extensão da área de alopecia, perda de sobrancelhas, pápulas da face, evidência de veias na fronte e hiperpigmentação facial. Foi proposto também um método de avaliação da doença (ALODEXFFA *Score*) que considerou como variáveis: extensão da queda de cabelo,

mudanças na densidade do couro cabeludo, perda em pelos do corpo, inflamação clínica, teste de tração e padrão clínico de perda na linha de implantação. Os autores reconheceram que a maior parte do que foi proposto é arbitrário e ainda não foi validado para AFF. Mas as diretrizes poderiam fornecer subsídios para uma coleta de dados internacionais mais consistentes.⁹⁴

Observa-se na literatura, poucos estudos com avaliação de fatores relacionados à atividade inflamatória e progressão do LPP e da AFF. Dentre as pesquisas realizadas até então, há resultados variados e muitas vezes sem validação. Além disso, os sistemas de pontuação propostos para atividade de doença não levam em conta dados da tricoscopia, nem histopatológico.

Nas alopecias cicatriciais, as características peculiares de cada doença podem direcionar a definição diagnóstica nos quadros clínicos iniciais. No entanto, observa-se sobreposição de muitos achados clínicos em entidades distintas e lesões fibróticas indistinguíveis em quadros clínicos avançados. Diante disso, apenas o exame histopatológico é suficiente para a confirmação diagnóstica e avaliação do processo inflamatório envolvido em cada doença, impactando na escolha terapêutica, acompanhamento e prognóstico.

3.7 Biópsia de Couro Cabeludo

A biópsia do couro cabeludo frequentemente é necessária para confirmar o diagnóstico de uma alopecia cicatricial. É realizada com *punch* de quatro milímetros, sendo uma amostra submetida a secção longitudinal e a outra, transversal. O corte longitudinal ou vertical é apropriado para avaliação de alopecias com alterações patológicas de epiderme e interface dermoepidermica. Por outro lado, a avaliação folicular é limitada, tendo em vista que pequeno número de unidades foliculares fica evidente, com erro de amostragem e informações incompletas. O corte transversal ou horizontal garante a visualização de todos os folículos da amostra, em vários níveis de profundidade, porém com menor evidência da região de interface dermoepidérmica.⁹⁵

No estudo das alopecias cicatriciais, a realização de biópsia em dois pontos, com corte transversal e longitudinal de área clinicamente ativa, é o ideal, sendo essa a recomendação do consenso norte americano de 2001.² O corte transversal pode ser submetido à realização das colorações hematoxilina-eosina (HE), mucina, ácido periódico-Schiff (PAS), fibra elástica. O corte longitudinal pode ser submetido uma metade para colorações (HE, mucina, PAS, fibra

elástica), e a outra para realização de exame de imunofluorescência direta (IFD), indicado especialmente no diagnóstico diferencial das alopecias cicatriciais linfocíticas.⁹⁶

A escolha do local onde será realizada a biópsia do couro cabeludo é fundamental para representação adequada de amostras com alterações patológicas. Deve-se proceder a retirada de espécime com maior evidência de sinais inflamatórios e atividade clínica da doença.^{81,95}

3.8 Aspectos histológicos e de imunofluorescência do LPP e da AFF

O LPP apresenta inicialmente um infiltrado de células mononucleadas na interface, entre epitélio folicular e derme, com degeneração vacuolar de células basais, queratinócitos basais disceratóticos e necróticos. Corpos citoides são ocasionalmente encontrados, mas isso ocorre menos comumente do que no líquen plano cutâneo. A inflamação afeta, mais intensamente, a porção superior do folículo (infundíbulo e istmo), podendo se estender em sua profundidade. Infiltrados linfocitários perivasculares e periécrinos na derme média e profunda não costumam ser visualizados, diferente do que ocorre no lúpus eritematoso. Infundíbulo e istmo podem ficar distendidos e obstruídos por debris queratóticos e pode haver hiperqueratose infundibular.⁹⁷

Com o avançar da doença, a alteração de interface vacuolar diminui, a camada de fibrose perifolicular torna-se mais espessa e o infiltrado linfocítico é deslocado do folículo pela fibroplasia lamelar. Uma fenda artefactual entre epitélio e derme é frequentemente encontrada. Ocasionalmente, há extrusão de fragmentos das hastes capilares e reação granulomatosa na derme. Os infundíbulos de folículos adjacentes podem se fundir, formando um óstio único (politriquia). Com o tempo, observa-se redução e perda das glândulas sebáceas, músculo piloeletor e os folículos totalmente destruídos são substituídos por colunas de tecido conjuntivo.¹⁴ Embora essas alterações tardias sejam vistas em pacientes com LPP, elas podem ser observadas em outras formas de alopecia inflamatória e cicatricial.

A imunofluorescência direta (IFD) é usada para detectar depósitos de anticorpos nos tecidos lesional e perilesional. Demonstrou-se útil no diagnóstico diferencial de algumas alopecias cicatriciais como LPP e lúpus eritematoso (LE). A IFD no LPP, quando positiva, evidencia um padrão de depósitos globulares de corpos citoides (geralmente IgM) agrupados adjacente ao epitélio folicular, deposição irregular de fibrinogênio e depósito de C3 na derme papilar. Depósitos lineares de imunorreativos em banda (IgG, IgM e C3) são típicos do lúpus

eritematoso.^{12,98}

A AFF é considerada variante do LPP por apresentar características histológicas semelhantes.

Os achados histológicos do LPP e da AFF foram comparados em poucos estudos anteriores. Poblet et al. (2006) descreveram oito casos de cada doença, utilizando também IFD em dois casos de AFF e em quatro casos de LPP. Encontraram infiltrado inflamatório mais proeminente e menos células apoptóticas no LPP do que na AFF. Em alguns casos de LPP, houve envolvimento da epiderme interfolicular, o que não ocorreu na AFF. Com relação a IFD, o resultado foi negativo para AFF e positivo para dois casos de LPP (depósitos granulares de IgG ao longo da zona da membrana basal epidérmica e folicular, e coloração de corpos citoides com IgA e IgM). Os achados não foram suficientes para considerar essas doenças como entidades distintas na histopatologia.⁹⁹

Cerqueira et al. (2016) compararam dez casos de LPP e de AFF, usando marcadores de IFD (IgA, IgM e IgG) e imunohistoquímica (CD1a, CD3, CD4, CD8, CD68 e indolamina-2,3-dioxigenase). Os achados histopatológicos evidenciaram número reduzido de folículos pilosos e fibrose perifolicular em ambos os distúrbios. A IFD foi positiva em 50% dos pacientes com AFF e 40% dos pacientes com LPP. Não foram observadas diferenças histológicas ou imunológicas significativas entre as doenças.⁶²

Donati et al. (2017) avaliaram o resultado de 13 casos positivos de IFD em 44 pacientes com AFF (resultados positivos em 29,5%), sendo 9% com padrão semelhante ao LPP, 7% com padrão de LE e 13,5% com padrões inespecíficos. O estudo concluiu que a IFD da AFF não tem o mesmo valor diagnóstico que no LPP e LE, sendo, na maioria das vezes, negativa e sem um padrão específico.⁹⁸

Wong e Goldberg (2017) compararam 32 casos de LPP e 37 casos de AFF. Encontraram diferenças estatisticamente significantes entre a extensão do infiltrado inflamatório abaixo do istmo em AFF em comparação com LPP (92% versus 63%; $p=0,02$), mas não encontraram diferenças entre a intensidade do infiltrado inflamatório nas duas doenças. O grau de inflamação histopatológica foi classificado como leve ou moderado / intenso através da comparação do tamanho do infiltrado com a largura da bainha radicular externa. A classificação leve foi usada

quando a inflamação era menor que a espessura da BRE, moderada / intensa quando igual ou maior.¹⁰⁰

Gálvez-Canseco et al. (2018) analisaram 20 parâmetros histológicos em 34 pacientes com LPP e 44 com AFF, no entanto só observaram diferenças estatisticamente significantes em três parâmetros histológicos. A presença de pelos telógenos catágenos terminais (23,5% LPP versus 50% AFF; $p = 0,02$); infiltrado inflamatório periférico perifolicular intenso (29,4% LPP versus 4,6% FFA; $p = 0,01$) e zona de fibroplasia lamelar concêntrica (85,3% LPP versus 63,6% FFA; $p = 0,041$).¹⁰¹ Os autores não realizaram imunofluorescência, nem imunohistoquímica, pois afirmaram que a maior parte dos diagnósticos histológicos das alopecias são baseadas na rotina de coloração com HE. Embora algumas características histológicas tenham sido diferentes entre AFF e LPP, as diferenças foram consideradas sutis ou inespecíficas para distingui-las com confiança. Portanto, assim como em estudos anteriores, foi estabelecido que a correlação clínica é essencial para o diagnóstico diferencial entre LPP e AFF.

Pindado-Ortega et al. (2020) realizaram estudo para analisar achados histológico, imunohistoquímico (CD4, CD8, FOXP3) e perfil de receptores hormonais (beta de estrogênio (ER- β) e receptor de andrógeno) em áreas afetadas e não afetadas do couro cabeludo de pacientes com AFF. Foi observado infiltrado inflamatório perifolicular em ambas as áreas, mas com maior intensidade no local afetado. Células regulatórias T FOXP3+ estavam paradoxalmente aumentadas nas áreas afetadas em comparação com o couro cabeludo saudável. Não houve diferenças no perfil dos receptores hormonais.¹⁰²

Harries et al. (2020) realizaram análise comparativa do LPP e AFF, traçando um perfil imunológico do folículo piloso em doentes e controles. Números aumentados de células T CD8+, CXCR3+, FOXP3+ e macrófagos CD68+ foram identificados no epitélio do folículo piloso e mesênquima perifolicular em doentes comparados com os controles. Mastócitos totais, degranulados e células dendríticas plasmocitoides CD123+ estavam aumentados no mesênquima perifolicular adjacente ao *bulge* e infundíbulo, enquanto células dendríticas CD1a+ e CD209+ estavam significativamente reduzidas na bainha de tecido conjuntivo do infundíbulo. A diferença significativa entre LPP e AFF foi observada no maior número de células CD68+ nas amostras de LPP. Houve diminuição na expressão de CD86 e aumento na expressão de CD163 e IL-4 em LPP lesional em comparação com amostras de AFF. Os dados sugeriram que existem macrófagos com diferentes fenótipos funcionais nas duas doenças (aumento do

fenótipo M2 no LPP lesional), com destaque para CD86 e CD163 como marcadores potenciais para distinguir cada condição.¹⁷

Atualmente, a AFF é considerada variante do LPP devido a suas semelhanças histológicas. A literatura científica sugere que, até o momento, não há achados histológicos ou imunológicos que nos permitam separar com precisão essas duas formas de alopecias cicatriciais primárias. A explicação para as diferenças clínicas permanece por ser elucidada.

3.9 Tratamento

O objetivo do tratamento do LPP e da AFF é evitar a progressão da área de alopecia cicatricial e melhorar sintomas. A escolha terapêutica vai depender de diversos fatores como: idade do paciente, localização da lesão clínica, estágio da doença, presença de sintomas, comorbidades e inflamação histopatológica.

O manejo do LPP e da AFF é desafiador. O nível de evidência em direção às terapias atuais é fraco com relatos de casos, série de casos, opinião de experts e poucos estudos controlados. Existem algumas recomendações, mas, até o momento, não há diretrizes de tratamento para a AFF e LPP.

De todo modo, observa-se novas modalidades surgindo ao longo dos anos. A evolução no entendimento da patogênese também deve abrir fronteiras para terapias mais eficazes.

3.9.1 Tratamento do LPP

Os corticóides intralesionais e tópicos são considerados primeira linha de tratamento para o LPP.¹⁰³ Podem ser utilizados em monoterapia ou associados a outros tratamentos com graus variáveis de sucesso.

Corticóides intralesionais e tópicos são considerados tratamentos de primeira linha para o LPP.¹⁰³ Podem ser utilizados em monoterapia ou associados a outros medicamentos com graus variáveis de sucesso. São indicados em lesões localizadas e de menor extensão. A triancinolona acetonida na concentração de 10 mg/ml, no total de 2 ml, a cada quatro a seis

semanas é preconizada para a abordagem do LPP na Universidade de British Columbia.^{1,4} O efeito observado é a melhora dos sinais e sintomas inflamatórios, com atenção ao risco de atrofia no couro cabeludo. A recomendação é manter o tratamento até estabilização da doença. Se não houver melhora após três meses, outras opções terapêuticas devem ser avaliadas.

Os corticóides tópicos de alta potência podem ser usados em conjunto com a terapia intralesional para resposta clínica mais rápida. O propionato de clobetasol 0,5 mg/g loção ou creme duas vezes ao dia é uma opção terapêutica.¹ Lyakhovitsky et al. relataram baixa taxa de sucesso em pacientes tratados com corticóides tópicos (oito respondedores em 42 pacientes tratados em monoterapia), enquanto observaram resultados melhores com corticóide via intralesional (11 respondedores em 15 pacientes tratados em monoterapia).²⁴ Por outro lado, Mehregan et al. observaram uma maior taxa de sucesso em pacientes tratados com esteróides tópicos e via oral do que naqueles tratados com esteróides intralesionais.¹⁰⁴

Corticóides via oral são reservados para doença mais agressiva, muito sintomática e com progressão rápida. A prednisona na dose de 1 mg/kg/dia pode ser administrada com reajuste de dose após 1 mês. Há alternativa de uso temporário pelo rápido mecanismo de ação, atuando como ponte para o início do efeito de medicamentos mais demorados como por exemplo o metotrexato.²⁰ Apesar de boa resposta terapêutica, a taxa de recidiva é alta e os efeitos adversos podem ser importantes.

A hidroxicloroquina é utilizada no tratamento do LPP, em especial nos casos com maior extensão do couro cabeludo. Embora o exato mecanismo de ação sobre a doença seja incerto, acredita-se que esteja relacionado ao bloqueio na apresentação de antígeno, produção de citocinas e no estímulo dos receptores *toll-like 9*.^{105,106} O início de ação ocorre após duas a três semanas, com pico após seis meses. A revisão da *American Academy of Ophthalmology* recomenda que a dose diária máxima deve ser de até 5 mg/kg.¹⁰⁷ É necessária avaliação oftalmológica prévia com realização do exame de fundo de olho; avaliação bioquímica com hemograma completo e função hepática, rastreio de deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PD), especialmente para pacientes do sexo masculino. As reações adversas são raras, mas podem incluir hiperpigmentação cutânea, retinopatia, dor abdominal, anorexia, náusea, mialgia e alterações hematológicas.¹⁰⁸ É necessária cautela em mulheres com potencial para engravidar, pois a droga está na categoria D de risco para gestação.

Há um ensaio clínico randomizado avaliando hidroxicloroquina (400 mg por dia) versus metotrexato (15 mg por semana) administrados por seis meses em casos refratários de LPP.¹⁰⁹ Observou-se diminuição significativa do LPPAI no segundo e quarto mês de uso da hidroxicloroquina, porém o metotrexato teve maior eficácia na diminuição média do LPPAI no período total.

Outros estudos relataram taxas de sucesso com uso de hidroxicloroquina variando entre 40,1% a 76%.^{9,24,110} Por outro lado, há dados de pequenas séries ou relatos de casos com resultados desapontadores com o mesmo medicamento.¹⁰⁴

Os imunomoduladores são alternativas terapêuticas em pacientes com doença de difícil controle. Algumas opções apontadas na literatura são: ciclosporina 3-5 mg/kg/dia, metotrexato 15mg/semana via oral e micofenolato mofetila 500 mg duas vezes ao dia.^{20,109}

Várias modalidades diferentes de tratamento são relatadas para LPP refratário. No entanto com resultados pouco consistentes. Algumas delas são: retinóides sistêmicos, tetraciclina, talidomida, dapsona, pioglitazona, griseofulvina e inibidores da calcineurina tópico.^{20,103,111}

Isotretinoína e acitretina via oral são retinóides sistêmicos que demonstraram efeitos benéficos no líquen plano generalizado e erosivo, o que levou alguns autores a expandirem o uso para o LPP. O mecanismo de ação pode ser por normalização da expressão de antígenos em queratinócitos e supressão da resposta inflamatória. No entanto, observam-se resultados discretos e altas taxas de recidiva após descontinuação. Os efeitos colaterais comuns são: xerose, queilite, conjuntivite.^{4,20}

Os estudos com uso de tetraciclina para LPP são desanimadores. Spencer et al. observaram que apenas 27% dos pacientes tratados com doxiciclina oral (200 mg/dia por três a seis meses em monoterapia) apresentaram resultados positivos, enquanto o restante não teve melhora.¹¹⁰ Resultados semelhantes foram encontrados por outros autores.^{24,104}

Os inibidores tópicos da calcineurina demonstraram efeito benéfico na indução da fase anágena em modelos animais.¹¹² Entretanto, o maior estudo com inibidores tópicos da calcineurina, em dez pacientes com LPP, relatou melhora da inflamação em apenas dois pacientes (um em monoterapia e outro associado ao uso da hidroxicloroquina).²⁴

Os inibidores da janus quinase (JAK) são pequenas moléculas envolvidas nas vias de sinalização inflamatória. Têm sido estudados especialmente no tratamento da alopecia areata, levando à inibição do infiltrado inflamatório e boa resposta clínica. A atuação do tofacitinibe, um inibidor pan Janus quinase (preferencial da JAK1/JAK3), foi avaliada retrospectivamente por Yang et al. em dez pacientes com LPP recalcitrante (oito LPP clássico e dois AFF). A dose utilizada foi de 5mg via oral duas a três vezes ao dia por dois a dezenove meses como monoterapia ou como terapia adjuvante. Houve melhora em oito de dez pacientes (quatro em monoterapia e quatro como terapia adjuvante). A redução no índice de atividade LPPAI variou de 30 a 94%. Apenas um paciente queixou-se de ganho ponderal, nenhum outro efeito adverso foi relatado.¹¹³

Outro medicamento recentemente estudado em alopecias cicatriciais foi o minoxidil via oral. Estudo retrospectivo avaliou o impacto do seu uso em 51 pacientes com LPP clássico, com dose variando de 0,25 a 1mg/dia. Houve aumento na espessura dos fios nas áreas não afetadas adjacentes à alopecia, contribuindo para melhor cobertura capilar.¹¹⁴

Algumas terapias à laser foram avaliadas nas alopecias cicatriciais em associação com outros tratamentos. O laser *excimer* (UVB 308 nm) tem efeito benéfico em algumas condições dermatológicas inflamatórias, em que ocorre apoptose das células T e alteração da expressão de citocinas. Em pacientes com LPP e AFF, parece reduzir sinais inflamatórios como eritema, dor, prurido e hiperqueratose com uma sessão duas vezes por semana, durante uma média de 11 sessões.¹¹⁵

O desafio no tratamento do LPP foi documentado em estudo retrospectivo, demonstrando que 42,9% de um total de 261 pacientes com LPP clássico tiveram a necessidade do uso de medicamentos de três classes diferentes, sendo que 11,3% não atingiram resposta completa. Todos os pacientes receberam corticóide tópico como monoterapia ou combinado a agentes sistêmicos. Dentre os medicamentos relativamente eficazes com resposta total ou parcial foram: ciclosporina 100% (em um total de 16 pacientes); metotrexato 85% (em 26 pacientes); micofenolato de mofetila 76% (em 66 pacientes); prednisolona 68% (em 22 pacientes); hidroxicloroquina 59% (em 68 pacientes) e corticóide intralesional 43% (em sete pacientes). O tempo médio para atingir remissão parcial ou completa variou de três a seis meses.²⁵

É importante lembrar que não há diretrizes ou consensos com comparação das diferentes

opções de tratamentos disponíveis para o LPP. Os resultados dos estudos são variáveis. Portanto, a escolha terapêutica deve ser realizada com olhar crítico e adaptada para as necessidades de cada paciente. Futuros estudos prospectivos randomizados e controlados são necessários para definir melhor a abordagem terapêutica ideal no LPP.

3.9.2 Tratamento da AFF

A AFF é doença crônica com manifestações clínicas diferentes do LPP. O envolvimento frequente de áreas além do couro cabeludo, com perda de pelos e lesões cutâneas, demonstra um processo inflamatório generalizado. A história natural da doença é pouco conhecida e seu curso variável com possibilidade de estabilização espontânea. Isso pode superestimar os efeitos dos tratamentos prescritos e dificultar a avaliação de eficácia. Ademais, ainda não existe tratamento validado para a doença, mas a abordagem terapêutica costuma ser de longo prazo.³⁵

Os tratamentos tópicos recomendados na literatura são: corticóides de alta potência, corticóides intralesionais e inibidores da calcineurina. Os principais tratamentos sistêmicos são: inibidores da 5-alfa-redutase, hidroxicloroquina e retinóides. Alguns estudos relatam o uso de: tetraciclina, metotrexato, pioglitazona, naltrexona, inibidores da JAK (tofacitinibe) e transplante capilar.

O corticóide intralesional (triancinolona acetonida) é uma das opções terapêuticas mais empregadas na AFF, especialmente para lesões em áreas bem delimitadas, linha de implantação capilar e supercílios.¹¹⁶ Em estudo retrospectivo, Banka et. al. demonstraram estabilização da doença com injeção mensal de triancinolona acetonida 2,5 mg/ml em região frontal, após quatro a cinco sessões.⁸ O primeiro estudo publicado com infiltração em supercílios foi realizado na concentração de 10 mg/ml com 0,125 ml por supercílio, mostrando resultados positivos.¹¹⁷ No entanto, a recomendação atual é o uso de concentrações menores (2,5 mg/ml) devido ao risco de atrofia cutânea e resultado inestético.³⁵ A abordagem terapêutica da alopecia de supercílios na AFF obedece ao tratamento da doença, devendo ser considerada entre as opções tópicas e sistêmicas de acordo com o acometimento da patologia, se sintomática, localizada ou extensa.

Os corticóides tópicos de alta potência e inibidores da calcineurina tópicos demonstram efeitos benéficos na melhora dos sintomas, mas pouco efeito na progressão da doença.^{7,35,116} Estudo retrospectivo evidenciou melhora do prurido em 44%, da tricodinia em 33% e a

estabilização da doença em 64,6% dos pacientes com uso combinado de corticóide tópico de alta potência e inibidor de calcineurina tópico.¹¹⁸ Na prática, esses agentes são utilizados de forma combinada com outras terapias. Alguns autores criticam o uso dos corticóides tópicos, alegando risco de piora da atrofia cutânea, característica da AFF, e aumento de telangiectasias.¹¹⁹

O minoxidil tópico 5% pode ser utilizado para melhorar a espessura dos fios no couro cabeludo, com maior cobertura da rarefação capilar, especialmente em pacientes com associação de alopecia androgenética. Estudo *in vitro* demonstrou que o minoxidil reduziu significativamente a quantidade total de colágeno (inibição de 30%) em cultura de células da papila dérmica de ratos, com possível efeito antifibrótico.¹²⁰ Apesar disso, são necessários estudos controlados em humanos para a avaliação desse efeito em alopecias cicatriciais. O minoxidil via oral com doses entre 0,25 a 1 mg também começou a ser utilizado em alopecias cicatriciais a fim de aumentar a espessura dos fios não afetados, com melhora do resultado estético.¹¹⁴

A AFF é entendida hoje como uma doença generalizada com acometimentos de todos os pelos do corpo e com associação de diversas alterações cutâneas como pápulas da face e líquen plano pigmentoso. Logo, as terapias sistêmicas são frequentemente necessárias.

Os inibidores da 5-alfa-redutase (finasterida e dutasterida) são medicamentos sistêmicos que demonstram resultados positivos no tratamento da AFF, mesmo em pacientes sem associação de alopecia androgenética.^{121,122} Alguns autores afirmam ser a modalidade terapêutica mais benéfica para a AFF.^{35,116,122} Acredita-se que esses medicamentos tenham efeito direto na etiopatogenia da doença com provável mecanismo hormonal.

Há relato de caso evidenciando melhora dos sinais inflamatórios, da atrofia cutânea e repilação em região frontotemporal de paciente com AFF após introdução de finasterida 2,5 mg/dia.¹²³ No primeiro estudo multicêntrico de AFF com 355 pacientes (2014), o uso de finasterida 2,5 a 5 mg/dia ou dutasterida 0,5 mg/semana demonstrou estabilização ou melhora da doença em todos os pacientes; mas o desenho do estudo foi retrospectivo e muitos pacientes estavam em uso de terapias combinadas.³⁸

Em estudo de revisão (2018), sobre eficácia e segurança dos inibidores da 5-alfa-redutase para AFF, foi relatado: apenas duas publicações com nível moderado de evidência; uso de medicamentos com diferentes doses e protocolos (finasterida 2,5 a 5 mg/dia, dutasterida 0,5 mg

uma a três vezes na semana ou uso diário com média de tempo de um ano); uso combinado com outros agentes terapêuticos; resultados positivos em doença recalcitrante. De todo modo, os autores concluíram positivamente ao uso dos inibidores da 5-alfa-redutase pelos bons resultados, reduzindo a progressão da doença. Há evidência limitada sobre o perfil de segurança. O uso em mulheres com idade reprodutiva deve ser cauteloso devido a teratogenicidade. Embora alguns autores relatem efeito protetor no câncer de mama,¹²⁴ prefere-se evitar o uso em mulheres com histórico pessoal ou familiar de neoplasia mamária até que mais dados estejam disponíveis.

Estudo recente observacional e retrospectivo (2021) sobre o uso de dutasterida via oral na AFF em 224 pacientes, com acompanhamento médio de dois anos, mostrou que a medicação foi a terapia mais eficaz em comparação com outros tratamentos sistêmicos ou com pacientes sem tratamento sistêmico. A taxa de estabilização da doença para as regiões frontal, temporal direita e esquerda após 12 meses foi de 62%, 64%, e 62% no grupo da dutasterida (n = 148); 60%, 35% e 35% com outras terapias sistêmicas (n = 20) e 30%, 41% e 38% sem tratamento sistêmico (n = 56) (P = 0,000, 0,006 e 0,006, respectivamente). A estabilização mostrou uma resposta maior e estatisticamente significativa com o aumento da dose de dutasterida via oral, sendo o tratamento semanal de cinco a sete doses de 0,5 mg a melhor opção. A droga foi bem tolerada em todos os pacientes.¹²² Mas existem limitações no estudo como o desenho retrospectivo e o pequeno número de pacientes tratados com outras medicações.

As principais terapias direcionadas contra a inflamação linfocítica da AFF são a hidroxicloroquina e a doxiciclina. Esses medicamentos exibem propriedades anti-inflamatórias e perfis aceitáveis de efeitos adversos.¹¹⁶ Chiang et al. avaliaram a eficácia da hidroxicloroquina 400 mg/dia em LPP e AFF usando o índice de atividade LPPAI. Houve efeito positivo em ambas as doenças, com melhora dos sinais e sintomas em 69% (71% na AFF) dos pacientes após seis meses e 83% (50% na AFF) após um ano.⁹

Os estudos com uso de doxiciclina 100 a 200mg/dia demonstraram resultados inconsistentes. Estudo retrospectivo relatou 50% de melhora em sinais e sintomas da AFF versus 50% com ausência de resposta após um ano.¹²⁵ O efeito adverso mais comum são alterações gastrointestinais (náuseas, vômitos e refluxo gastroesofágico).

Acredita-se que os retinóides sistêmicos também tenham efeito anti-inflamatório na AFF e possam levar a normalização na expressão antigênica de queratinócitos foliculares, mas

o mecanismo de ação exato permanece desconhecido. O estudo de coorte retrospectivo de Rakowska et al. avaliou grupos tratados com isotretinoína via oral 20 mg/dia; acitretina 20 mg/dia via oral e comparou com grupo tratado com finasterida via oral 5 mg/dia. Houve estabilização da doença em 79% no grupo tratado com isotretinoína, 73% no grupo com acitretina versus 43% no controle com finasterida. E a resposta foi sustentada após um ano sem medicamento (72% grupo isotretinoína, 73% grupo acitretina e 43% controle com finasterida).¹²⁶

Os retinóides também demonstraram efeitos benéficos no tratamento das pápulas da face e líquen plano pigmentoso em estudos com uso de isotretinoína 20mg/dia via oral.^{127,128} É importante avaliar com cautela a administração em mulheres em idade fértil e os potenciais efeitos adversos.

Os agonistas do PPAR- γ (pioglitazona) foram utilizados para AFF, mas com resultados variáveis e muitos efeitos adversos. Um estudo retrospectivo de coorte relatou estabilização da doença em 75% dos casos (três de quatro pacientes), mas com avaliação realizada por curto período de tempo (um a três meses) e amostra pequena de pacientes com AFF (n=4). Principais efeitos adversos foram edema de extremidades, ganho ponderal e tontura.¹²⁹ Outros efeitos associados são: insuficiência cardíaca, aumento do risco de câncer de bexiga, próstata e pâncreas.³⁵

A naltrexona é um antagonista opióide com propriedades anti-inflamatórias e aparece como uma alternativa de tratamento em baixas doses para alopecias cicatriciais. Parece ser capaz de reduzir sintomas, sinais inflamatórios e progressão da doença.¹³⁰ É importante revisar a presença de distúrbios de humor, função hepática e medicamentos pessoais antes do início. Efeitos adversos relatados são: dor abdominal, náusea, dor de cabeça e ansiedade.

Os agentes imunossupressores podem ser utilizados em casos refratários, mas com poucos dados na literatura e resultados inconsistentes. Dentre eles, o metotrexato 15 a 20mg/semana é a alternativa mais frequente em relatos e séries de casos.^{25,131}

Algumas terapias a laser têm sido estudadas para AFF, combinadas com outros tratamentos como o excimer (UVB 308 nm), mencionado anteriormente, e o laser de dióxido de carbono (10.600 nm fracionado ablativo). Uma série de casos documentou o efeito do laser de dióxido de carbono em diversas alopecias. Com relação à AFF, houve melhora acentuada na textura da

pele de um paciente após 15 sessões, sendo uma a cada duas semanas.¹¹⁵ O mecanismo exato de ação é desconhecido. Entre os efeitos adversos, a dor é o mais frequente, seguido por eritema, edema e crostas após o tratamento. São necessários mais estudos com melhor nível de evidência para a recomendação.

Gerkowicz et al. avaliaram a eficácia de dispositivos de laser de diodos (LEDs) de baixa intensidade como tratamento adjuvante em alopecia cicatricial.¹³² O índice de atividade LPPAI e o índice de gravidade FFASS foram significativamente reduzidos após o tratamento ($p = 0,012$, $p = 0,017$, respectivamente). Dentro da área abordada, houve melhora na espessura dos fios com aumento do número de fios terminais ($p = 0,009$), enquanto o número de fios intermediários e finos não mudou significativamente ($p = 0,836$, $p = 0,675$, respectivamente). O tratamento com LED foi considerado seguro e bem tolerado com redução dos sintomas tanto na AFF como no LPP.¹³²

A cirurgia de transplante capilar tem sido considerada uma opção de abordagem para casos com alto impacto na qualidade de vida dos pacientes. Alguns pontos que devem ser avaliados são: a estabilização clínica não implica necessariamente em remissão da doença; a reativação pode levar à perda do enxerto; o procedimento cirúrgico pode ser responsável pela reativação da doença (fenômeno de Koebner), com relatos de casos de AFF desenvolvidos após transplante capilar e cirurgia plástica.¹³³ Não se sabe se a cirurgia induziu a alopecia, ou se a doença já estava presente sem lesões clínicas importantes.

Estudo multicêntrico retrospectivo avaliou 51 pacientes com AFF submetidos à transplante capilar, realizado após média de 15 meses de estabilização da doença (segundo avaliação clínica e tricoscopia). A técnica de extração de unidade folicular foi realizada em 14% dos casos e a técnica em faixa em 86% dos casos. As localizações mais frequentes foram: região temporal (59%), frontal (44%) e supercílios (29%). Todos os pacientes continuaram com tratamento medicamentoso para AFF após o transplante. A sobrevida média do enxerto após um, dois, três e cinco anos de acompanhamento foi de 87%, 71%, 60% e 41%, sendo notável a queda importante após cinco anos. No entanto, a taxa de satisfação dos pacientes foi de 82%.¹³⁴

A falta de ensaios clínicos randomizados não permite conclusões definitivas sobre o mais eficaz dos tratamentos disponíveis. E a maioria dos estudos avalia pacientes com tratamentos combinados. A abordagem terapêutica da AFF também pode variar com a evolução

e o acompanhamento da doença. Logo, a documentação fotográfica e a tricoscopia são fundamentais para avaliar piora clínica ou estabilização da doença. Nesse cenário, entender o que se correlaciona com a inflamação histológica é fundamental.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo e casuística

Trata-se de estudo primário analítico, observacional e transversal. A seleção da amostra foi realizada com pacientes com suspeita clínica de LPP e AFF, em consulta de primeira vez, no ambulatório de tricologia da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), nos períodos de 2017 a 2020.

4.1.1 Critérios de inclusão

Pacientes do sexo feminino, em primeira consulta, com hipótese diagnóstica clínica de LPP ou AFF, sem tratamentos prévios, com diagnóstico confirmado pela histopatologia, provenientes do ambulatório de tricologia do HC-FMUSP.

Todos as participantes foram informadas e esclarecidas sobre o conteúdo da pesquisa, assinando termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A) aprovado pelo CEP da Diretoria Clínica do HC-FMUSP (Apêndice B).

4.1.2 Critérios de exclusão:

1. Pacientes em faixa etária menor de 18 anos;
2. Pacientes com alopecia de padrão não cicatricial e não sugestivos de LPP ou AFF;
3. Imunofluorescência direta positiva para lúpus eritematoso;
4. Não concordância com termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A);
5. Não concordância com realização de biópsia de couro cabeludo;
6. Uso de medicações tópicas ou sistêmicas de ação anti-inflamatórias, antibióticas, antimaláricas ou imunossupressoras nas últimas oito semanas antecedendo a biópsia.

4.2 Métodos de avaliação clínica e de dermatoscopia

Durante a primeira consulta médica, as pacientes foram avaliadas por três examinadores independentes que preencheram formulário de avaliação clínica e de dermatoscopia (Anexo B) com achados descritos da área de maior inflamação clínica, a ser biopsiada na sequência.

O formulário incluiu dados epidemiológicos, manifestações clínicas de LPP e AFF, sintomas e sinais inflamatórios em local de alopecia do couro cabeludo. Os dados demográficos foram: idade na primeira consulta, tempo do início dos sintomas, fototipo e idade de menopausa quando presente. As manifestações clínicas além do couro cabeludo foram: alopecia em outros locais, líquen plano pigmentoso, pápulas da face, hipocromia, eritema facial, evidência vascular em região frontal. Os sintomas no local de alopecia do couro cabeludo foram: prurido, dor e ardor. A avaliação dos sinais clínicos no local de alopecia do couro cabeludo ao exame físico e na dermatoscopia incluiu: eritema difuso, eritema peripilar, descamação peripilar, descamação difusa, fios velos, telangiectasias, pústulas ou crostas, pápulas peripilares e pontos brancos. Outros sinais encontrados no local de alopecia de couro cabeludo, mas não especificados no formulário, foram anotados no campo observações. O teste de tração foi realizado durante o exame físico através da tração lenta de alguns fios no sentido proximal para o distal. Foi considerado positivo, quando houve saída de algum fio anágeno.

Os sintomas e sinais foram avaliados quanto a ausência ou presença de cada variável e, quando possível, graduados de acordo com a intensidade (0=ausente, 1=leve, 2=moderado, 3=intenso). Progressão foi registrada de acordo com a percepção da paciente da área de alopecia (0=igual, 1=indeterminado, 2=piora). Teste de tração: 0=nenhum anágeno, 1=qualquer anágeno. O índice de atividade do LPP (LPPAI) foi calculado conforme publicação prévia (Anexo A). O formulário (Anexo B) foi elaborado com base em sintomas, sinais clínicos e de dermatoscopia mencionados na literatura científica para a avaliação de atividade inflamatória de pacientes com LPP e AFF.

Na sequência, cada paciente foi submetida a documentação fotográfica e ao exame de dermatoscopia do couro cabeludo. A tricoscopia foi executada com o aparelho *Fotofinder® medicam* 800HD (Bad Birnbach, Alemanha), com aumento de 20x, e realizado registro fotográfico das imagens. Essa avaliação é feita rotineiramente no ambulatório de tricologia do

HC-FMUSP.

O local de alopecia avaliado no formulário foi demarcado com caneta de marcação cirúrgica para realização de biópsia de couro cabeludo da mesma área descrita no formulário.

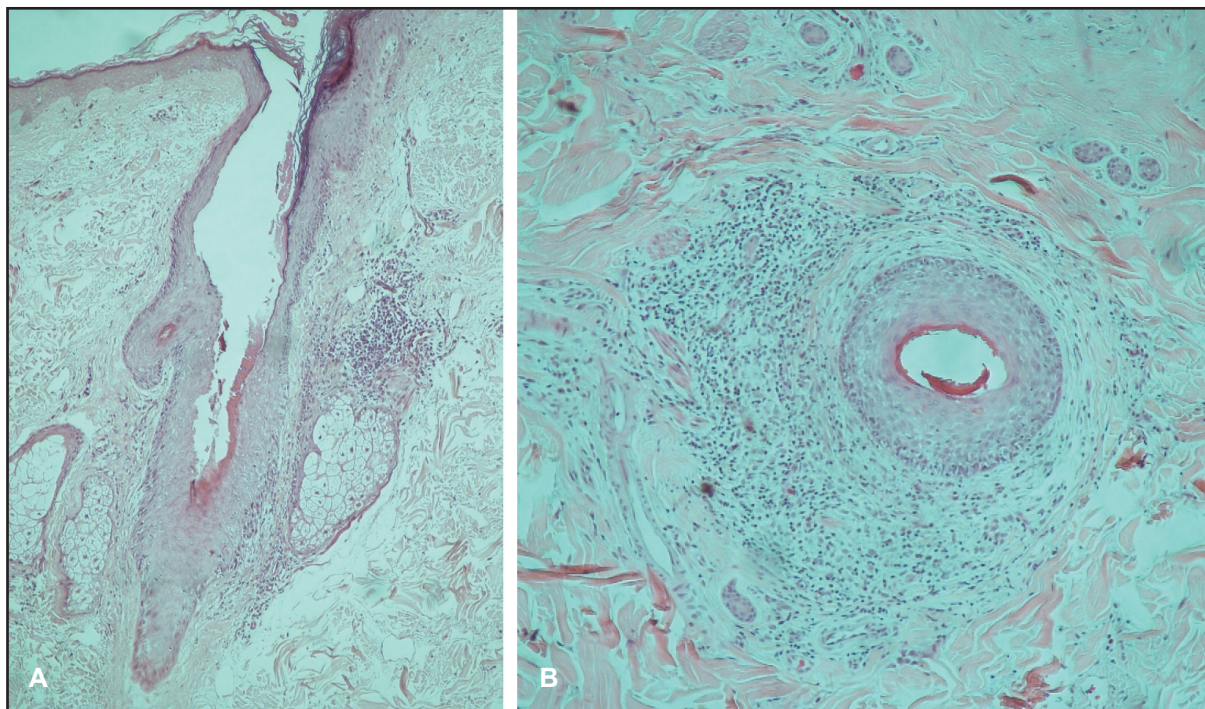
Os formulários foram recolhidos pela autora da pesquisa e a média das variáveis foram usadas para a correlação com a histopatologia.

4.3 Método de avaliação histopatológico

Os espécimes para análise histopatológica e imunofluorescência direta foram obtidos por biópsia de couro cabeludo, representando epiderme, derme e tecido celular subcutâneo. O procedimento foi executado com *punch* de quatro mm, em dois pontos adjacentes anteriormente avaliados de forma clínica e por dermatoscopia. As pacientes foram submetidas previamente a anestesia local infiltrativa com lidocaína a 2% com vasoconstrictor (epinefrina).

Um espécime era imediatamente bisseccionado em corte longitudinal, sendo um deles fixado em formol tamponado a 10% para posterior processamento de rotina para blocagem em parafina e feitura de lâminas histológicas corada por HE. A outra metade foi colocada no meio de transporte para imunofluorescência direta (IFD) conforme rotina do ambulatório de tricologia para alopecias cicatriciais. A IFD foi realizada para diagnóstico diferencial de outras alopecias como o lúpus eritematoso. O outro espécime era fixado em formol tamponado a 10%, por no mínimo 24 horas, para posterior corte transversal e processamento de rotina para blocagem em parafina e feitura de lâminas histológicas coradas por HE (Figura 11). O corte transversal foi semisseriado em cinco níveis.

Figura 11 - Histopatologia com corte longitudinal e transversal - A) Corte longitudinal evidenciando folículo piloso com infiltrado perifolicular linfo-histiocitário em região de istmo em paciente com AFF - B) Corte transversal com infiltrado perifolicular liquenóide em região de istmo em paciente com AFF. Na coloração HE (A, B) (100x)



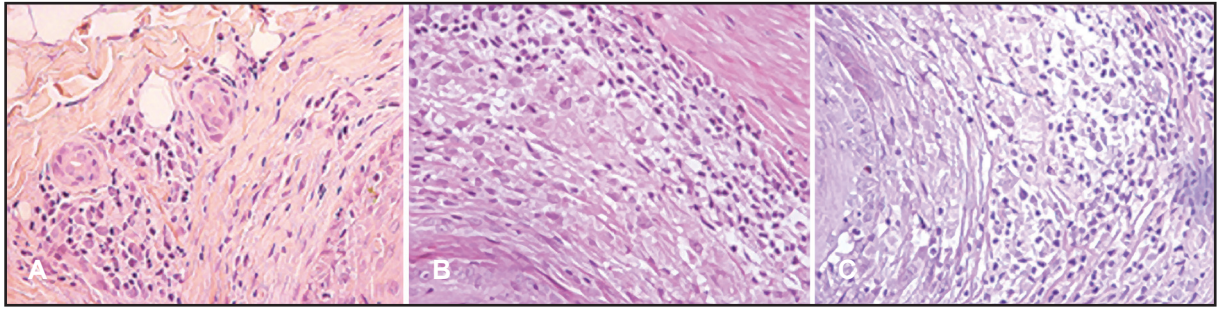
FONTE: Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

A leitura das lâminas foi realizada de forma cega e independente pela autora da pesquisa e por dermatopatologista do laboratório de dermatopatologia do HC-FMUSP que preencheram formulário de avaliação histológica (Anexo C). Os resultados discordantes tiveram as lâminas revisadas conjuntamente pelas duas avaliadoras, atingindo concordância.

A análise da intensidade do infiltrado inflamatório perifolicular foi realizada de três maneiras: avaliação subjetiva, por campo microscópico de 400x e por área com o programa *Image J*. A avaliação subjetiva foi baseada na opinião dos avaliadores em infiltrado leve, moderado e intenso. Quando o infiltrado era liquenóide ou havia agressão linfocitária folicular, a intensidade era considerada no mínimo como moderada.

A estimativa por campo microscópico de 400x foi graduada em infiltrado inflamatório leve (1+): aquele que ocupava menos da metade do campo de 400x. Moderado (2+): de metade a um campo de 400x. Intenso (3+): mais de um campo de 400x (Figura 12).

Figura 12 - Intensidade do infiltrado inflamatório perifolicular por campo de maior aumento (400x) - A) Leve - B) Moderada - C) Intenso (HE, 400X)



FONTE: Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Para a realização do cálculo da área do infiltrado inflamatório perifolicular, a lâmina com maior infiltrado foi fotografada com uso de microscópio Nikon Eclipse E400 com câmera Nikon DS-Fi1, com visualização das imagens pelo programa NIS-Elements F no computador. Na sequência, a área do maior infiltrado inflamatório foi delimitada e medida com o programa *Image J*, sendo calculada em micrômetro² (μm^2).

Para análise comparativa dos sintomas, sinais clínicos e de dermatoscopia foi considerada a lâmina com maior intensidade do infiltrado inflamatório.

O formulário de avaliação histológica (Anexo C) incluiu também dados relacionados à epiderme, folículo piloso, infiltrado inflamatório, fibrose e congestão vascular. Com relação a histomorfologia folicular, consideramos a divisão de segmento inferior realizada por McKee et al. (2005) em *stem* e *bulbo*.

4.4 Aspectos éticos

Esse estudo foi desenvolvido de acordo com os princípios da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. O protocolo foi submetido para análise do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) HC- FMUSP e aprovado (Apêndice B). Todas as pacientes incluídas no estudo foram informadas sobre a natureza da pesquisa e concordaram em participar, assinando o TCLE (Apêndice A).

4.5 Análise estatística

As variáveis do estudo envolveram dados epidemiológicos; manifestações clínicas associadas ao LPP e AFF; sintomas e sinais inflamatórios avaliados pelo exame físico, pela dermatoscopia; e avaliação histológica. As variáveis qualitativas constatarem o grau de intensidade ou a ausência/presença com exceções da variável independente idade e da variável infiltrado inflamatório por área que são quantitativas.

Foram analisadas as frequências de todas as variáveis do estudo considerando os grupos LPP e AFF conjuntamente ($n=94$), LPP isoladamente ($n=27$) e AFF isoladamente ($n=67$). Foram calculadas as medidas de tendência central (média, mediana, desvio padrão, intervalo de confiança e significância) e foram identificadas as variáveis com distribuição normal (teste de Shapiro-Wilk). As análises consideraram confiabilidade de 95%. As correlações testaram a hipótese nula pelo teste de Spearman (H_0 - não há correlação entre as variáveis) e também foram realizadas considerando os grupos LPP e AFF conjuntamente, LPP isoladamente e AFF isoladamente. Os pares de variáveis que obtiveram significância (p) menor do que 5% descartaram a hipótese nula (H_0 - não há diferenças entre as variáveis dos grupos) e adotaram a hipótese alternativa (H_1 - há correlação entre as variáveis) e foram tabuladas com as informações das significâncias e com o correspondente Coeficiente de Correlação (Rho de Spearman), que indica a força da correlação. Para estimar se há diferenças significativas entre os grupos LPP e AFF foi utilizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, pois com exceção das variáveis idade e infiltrado inflamatório por área, todas as demais variáveis não seguem distribuição normal. Os dados foram previamente tabulados com programação Python, em ambiente JupyterLab (Versão 3.2.1) e analisados com linguagem R, no ambiente RStudio (Versão 2021.09.1 *Build* 372).

5 RESULTADOS

5.1 Análise epidemiológica

Foram selecionados 103 pacientes avaliados em primeira consulta no ambulatório de tricologia do HC-FMUSP, noventa e quatro pacientes tiveram diagnóstico histológico confirmado de LPP ou AFF. Todos eram do sexo feminino (conforme critério de inclusão), sendo 27 com LPP (29%) e 67 com AFF (71%). As pacientes não tinham realizado tratamentos prévios há pelo menos oito semanas antes da realização da biópsia de couro cabeludo. Nove pacientes foram excluídas do estudo após diagnóstico de outras alopecias pela histologia, sendo: quatro com lúpus eritematoso, três com alopecia de tração, uma com esclerodermia e uma com AFF associada à alopecia areata. Os dados demográficos das participantes estão na tabela abaixo (Tabela 1).

Tabela 1 - Dados demográficos de pacientes com líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020

Dados demográficos	LPP	AFF
Total de casos n (%)	27 (29%)	67 (71%)
Idade média (mín-máx)*	54 ± 10,52 (32 a 79 anos)	60 ± 11,88 (33 a 88 anos)
Duração da doença	6,9 ± 6,6 (21 a 79 anos)	3,8 ± 3,7 (34 a 87 anos)
Menopausadas n (%)*	17 (63%)	60 (90%)
Idade menopausa (mín-máx)	49,7 ± 3,31 (40 a 53 anos)	45,2 ± 4,36 (36 a 55 anos)
Fototipo médio*	4 ± 1,23 (2 a 6)	3 ± 1,11 (1 a 6)

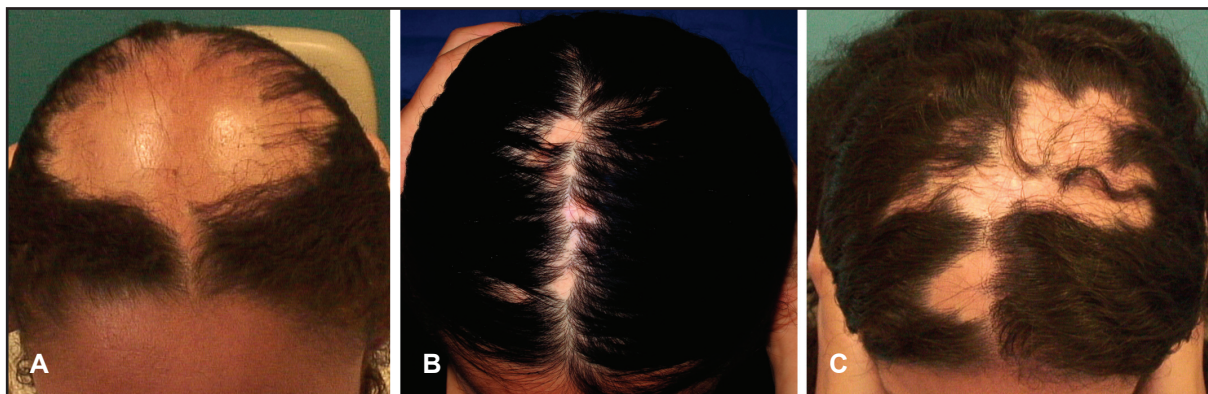
NOTA: *Diferenças estatisticamente significativas para idade ($p=0,035$); menopausa ($p=0,002$) e fototipo ($p=0,019$)

FONTE: A autora

5.2 Avaliação clínica

O grupo com LPP (27 pacientes) apresentou clinicamente alopecia que variava de lesão única ou lesões multifocais, mais comumente em regiões parietal e vértex do couro cabeludo (Figura 13). Apenas cinco pacientes com LPP (19%) tiveram rarefação de supercílios.

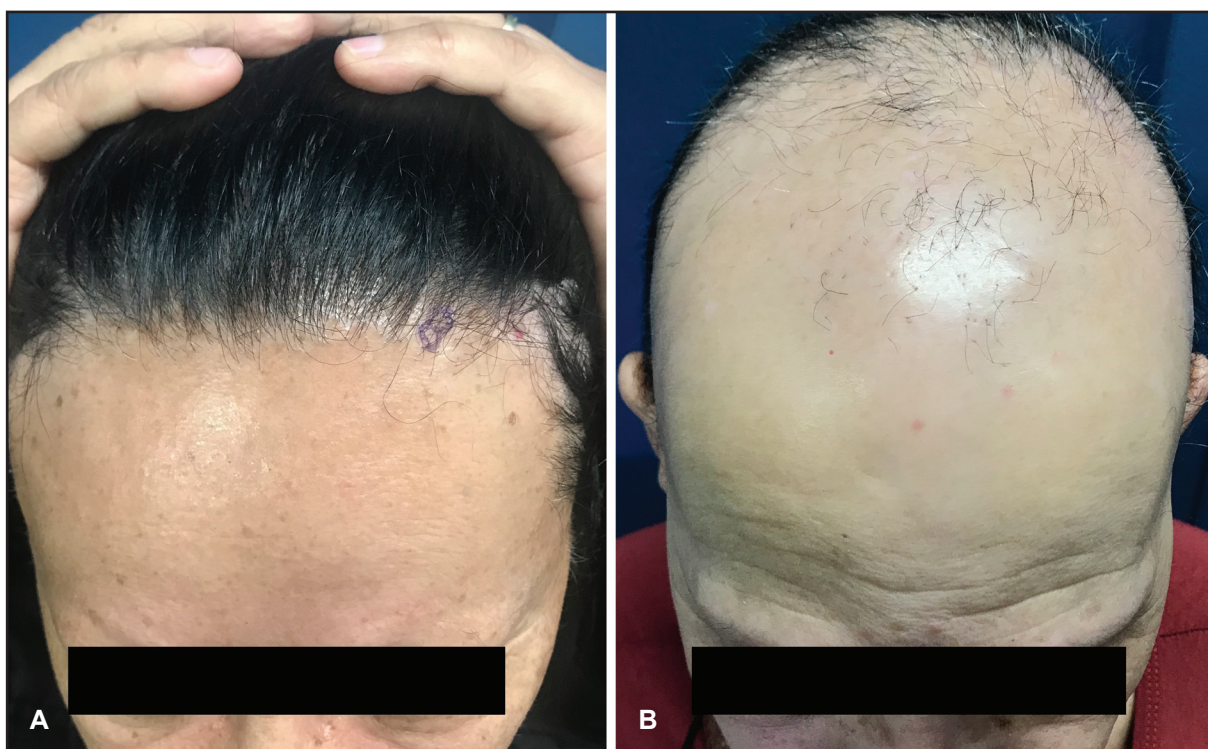
Figura 13 - Aspecto clínico das lesões de LPP - A) Alopecia em região parietal e vértex - B) Alopecia multifocal em região parietal - C) Alopecia multifocal em região parietal com coalescência de lesões



FONTE: Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

O grupo com AFF (67 pacientes) apresentou alopecia em faixa na região frontotemporal, ausência de pelos velos e presença de área de atrofia associada à rarefação ou perda completa das sobrancelhas na maioria das pacientes (90%). Foram observados desde quadros mais precoces até quadros mais avançados. (Figura 14).

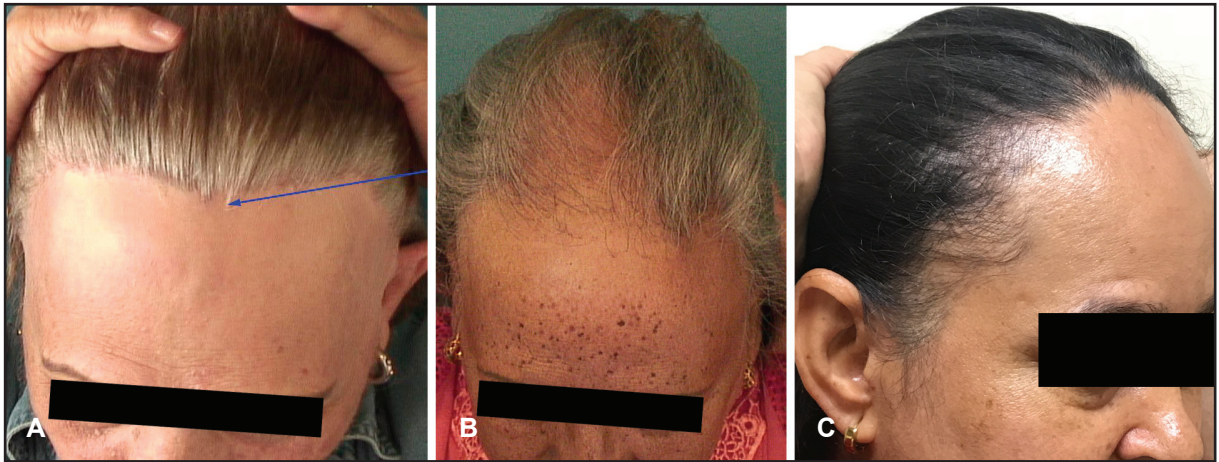
Figura 14 - Aspecto clínico das lesões de AFF - A) Alopecia em faixa frontotemporal associada à perda de supercílios - B) Quadro clínico avançado com extensa área de alopecia associada à perda de supercílios



FONTE: Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

As pacientes de AFF foram classificadas quanto ao padrão clínico da área de alopecia na linha de implantação (Figura 15), sendo 29 pacientes com padrão linear (43,3%), 21 com padrão difuso (31,3%) e 17 com padrão pseudofranja (25,4%).

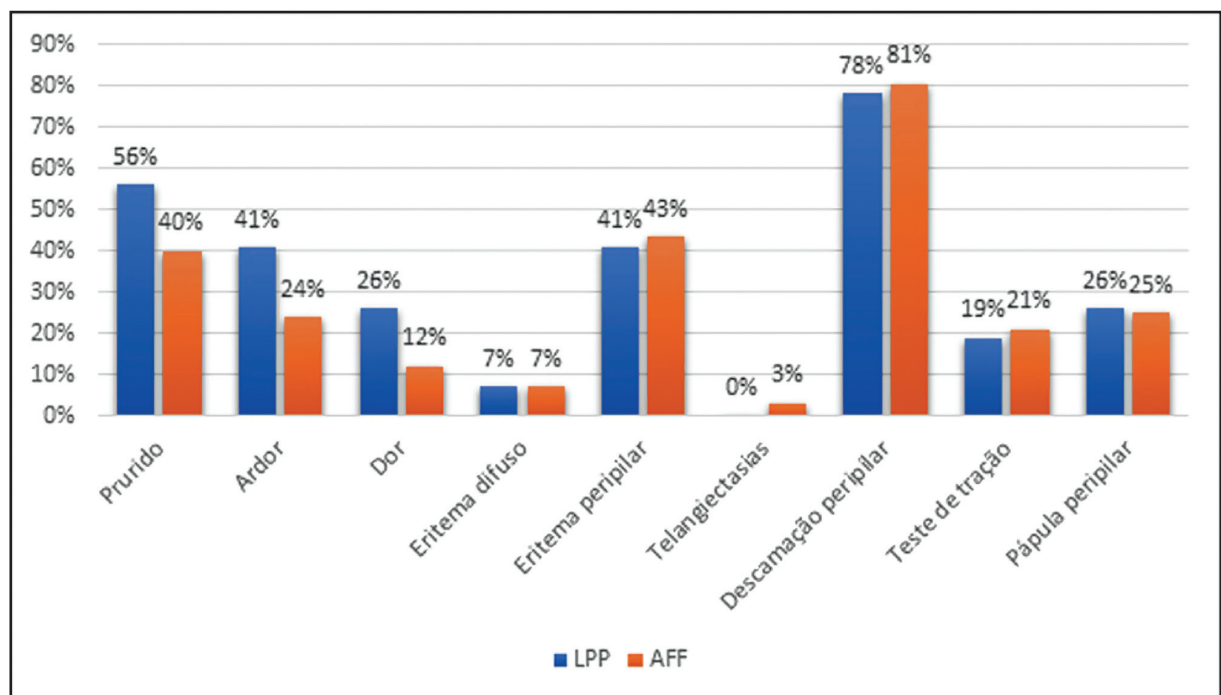
Figura 15 - Classificação clínica da AFF na linha de implantação - A) Padrão I (linear) - B) Padrão II (difuso ou zigue-zague) - A e B com micropigmentação em local de alopecia de supercílios - C) Padrão III (pseudofranja) com supercílios preservados



FONTE: Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Na avaliação clínica (Gráfico 1), 63% dos casos de LPP e 48% dos casos de AFF eram sintomáticos. O principal sintoma foi prurido (56% LPP e 40% AFF), seguido de ardor/queimação (41% LPP e 24% AFF) e, por último, dor (26% LPP e 12% AFF). O prurido foi mais intenso em pacientes de LPP (44% leve, 15% moderado e 11% intenso) do que nas de AFF (18% leve e 22% moderado). Mas sem diferenças estatísticas significativas entre as duas doenças.

Gráfico 1 - Sinais e sintomas dos pacientes com líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante na avaliação clínica - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020

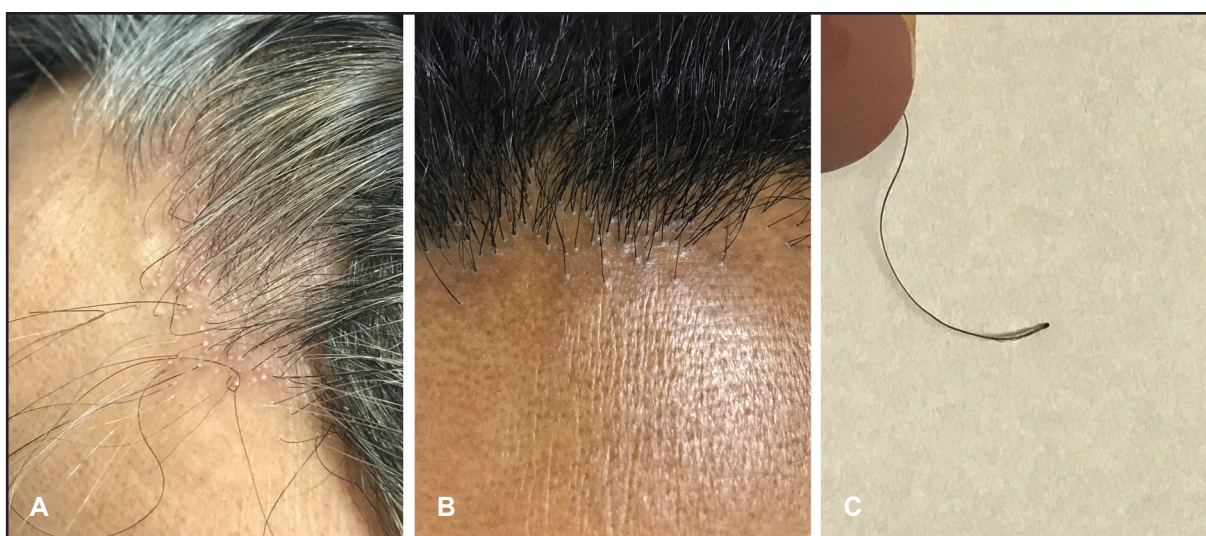


NOTA: Não houve diferenças estatisticamente significativas para sintomas e sinais clínicos inflamatórios entre as duas doenças

FONTE: A autora

O principal sinal foi descamação peripilar (78% LPP e 80,6% AFF), seguido de eritema peripilar (40,7% LPP e 43,3% AFF) e eritema difuso (7% LPP e AFF). Ao exame físico, foram visualizadas telangiectasias em 3% dos casos de AFF e em nenhum caso de LPP. A descamação peripilar foi mais intensa no LPP (18% leve e 22% moderada) do que na AFF (70,15% leve e 10,45% moderada). Foram observados a presença de pápulas peripilares na margem da alopecia em 26% dos pacientes de LPP e 25% de AFF (Figura 16). Mas sem diferenças estatísticas significativas para sintomas e sinais clínicos entre as duas doenças.

Figura 16 - Sinais clínicos AFF - A) Eritema e descamação peripilar - B) AFF com pápulas peripilares em linha de implantação - C) Teste de tração positivo com saída de fio anágeno



FONTE: Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

O teste de tração com fio anágeno foi positivo em 19% dos casos de LPP e 21% dos casos de AFF, sem diferenças estatísticas significativas (Gráfico 1). Nenhuma paciente do estudo apresentou pústulas ou crostas.

Com relação a intensidade dos sinais e sintomas nas pacientes com LPP, observamos uma média da intensidade das variáveis com destaque para o prurido $1,07 \pm 1,10$ (0,65 – 1,49) (95% IC) e descamação peripilar $0,96 \pm 0,64$ (0,71 – 1,20) (95% IC). No grupo de pacientes com AFF, a maior média da intensidade dos sinais e sintomas também foi para o prurido, $0,62 \pm 0,83$ (0,42 - 0,82) (95% IC) e descamação peripilar $0,91 \pm 0,54$ (0,78 - 1,04) (95% IC), com menor intensidade do que no LPP.

As manifestações clínicas em outros locais além do couro cabeludo nas pacientes de LPP e AFF foram documentadas na Tabela 2 e representadas nas imagens da Figura 17.

Tabela 2 - Distribuição das manifestações clínicas além do couro cabeludo em pacientes com líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020

Manifestações clínicas	LPP n (%)	AFF n (%)
Alopecia em supercílios*	5 (19%)	60 (90%)
Alopecia em outros pelos do corpo*	4 (15%)	26 (39%)
Pápulas da face*	0	26 (39%)
Líquen plano pigmentoso*	2 (7%)	19 (28%)
Alopecia em cílios*	0	9 (13%)
Eritema facial	0	4 (6%)
Hipocromia em face	0	1 (1%)
Evidência vascular em fronte	0	1 (1%)

NOTA: *Diferenças estatisticamente significativas para alopecia em supercílios ($p=0,000$); alopecia em pelos do corpo ($p=0,024$); pápulas da face ($p=0,000$); líquen plano pigmentoso ($p=0,028$); alopecia em cílios ($p=0,046$)

FONTE: A autora

Figura 17 - Manifestações extra couro cabeludo - A) AFF e líquen plano pigmentoso em face - B) AFF e pápulas da face em região temporal e malar à direita - C) AFF e evidência vascular em região temporal esquerda



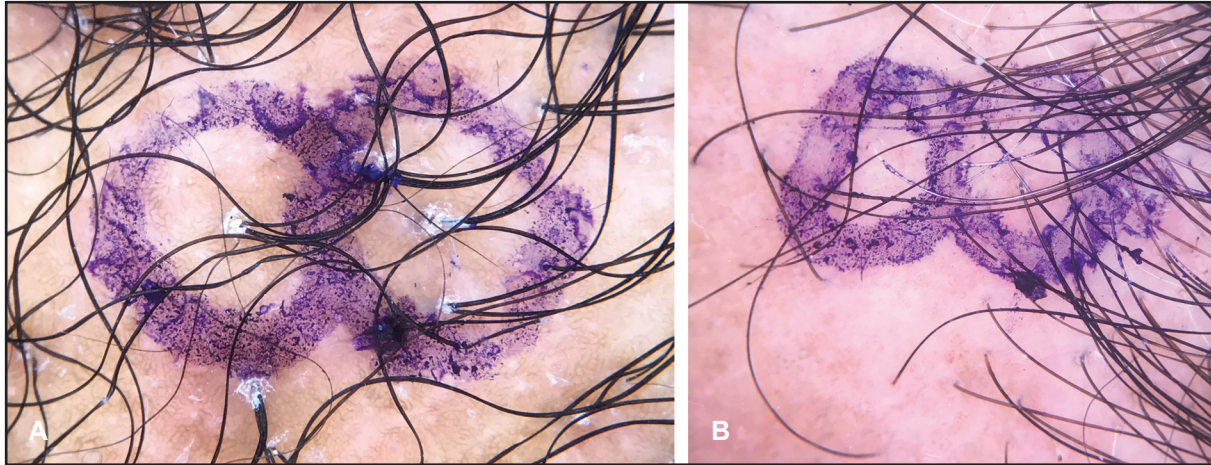
FONTE: Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

5.3 Avaliação da dermatoscopia do couro cabeludo

A dermatoscopia do couro cabeludo ou tricoscopia foi realizada no local de maior evidência inflamatória em pacientes com LPP e AFF (Figura 18). A área avaliada foi demarcada e submetida a biópsia de couro cabeludo na sequência da avaliação clínica, no mesmo dia. Os

sinais encontrados na dermatoscopia estão descritos na tabela 3.

Figura 18 - Dermatoscopia do local demarcado para biópsia de couro cabeludo - A) Descamação peripilar intensa em paciente de LPP - B) Descamação peripilar leve em paciente de AFF



FONTE: Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Tabela 3 - Distribuição dos sinais de dermatoscopia de couro cabeludo em pacientes com líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020

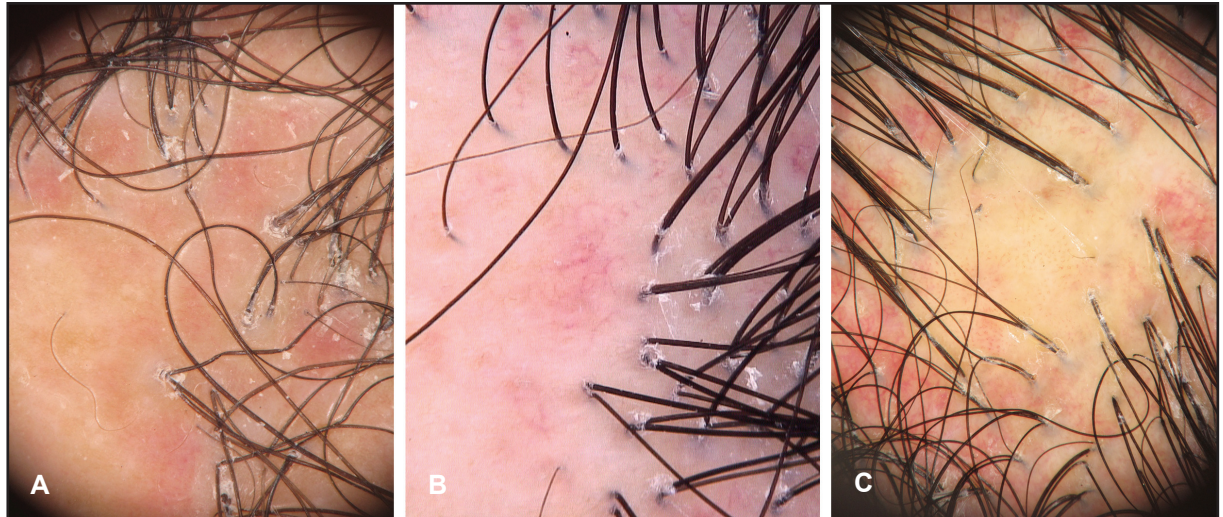
Sinais tricoscopia	LPP n (%)	AFF n (%)
Ausência de óstios foliculares	27 (100%)	67 (100%)
Descamação peripilar	26 (96,3%)	67 (100%)
Área branca amorfa*	27 (100%)	48 (72%)
Ausência de fios velos*	4 (15%)	67 (100%)
Pontos brancos	16 (59%)	41 (61%)
Eritema peripilar	16 (59,3%)	33 (49%)
Halo branco peripilar	13 (48%)	39 (58%)
Telangiectasias	7 (26%)	28 (42%)
Pontos pretos	3 (11%)	19 (28%)
Pontos azul acinzentados*	8 (30%)	5 (7%)
Eritema difuso*	0	13 (19%)
Pontos amarelos	0	8 (12%)

NOTA: *Diferenças estatisticamente significativas para ausência de velos ($p=0,000$); pontos azuis acinzentados ($p=0,005$); área branca amorfa ($p=0,002$); eritema difuso ($p=0,014$)

FONTE: A autora

Na dermatoscopia (Figuras 19 e 20), o principal sinal foi a descamação peripilar, presente em 96,3% no LPP e 100% na AFF. O eritema peripilar estava presente em 59,3% dos pacientes com LPP e 49% com AFF. Foram observadas telangiectasias peripilares em 26% no LPP e 42% na AFF, raramente visualizadas ao exame clínico.

Figura 19 - Dermatoscopia do couro cabeludo - A) Descamação peripilar e eritema peripilar em paciente de LPP - B) Vasos arboriformes peripilares e área branca amorfa em paciente com AFF - C) Vasos arboriformes peripilares e área branca amorfa em paciente com LPP



FONTE: Dep. de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Além disso, todas as pacientes de AFF tinham ausência de fios velos, enquanto apenas 15% das pacientes de LPP não tinham fios velos. Não foram observados óstios foliculares em alguma área da alopecia em todas as pacientes de LPP e AFF e todas apresentaram áreas brancas amorfas. No grupo de AFF, 12% tinham pontos amarelos, o que não foi visualizado no LPP.

Figura 20 - Dermatoscopia do couro cabeludo - A) Descamação peripilar, pontos brancos e halo branco peripilar em paciente de AFF - B) Descamação peripilar e pontos azul acinzentados em paciente de LPP - C) Halo branco peripilar (seta branca), ponto preto (seta preta) e pontos amarelos em paciente de AFF (seta amarela)



FONTE: Dep. de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Com relação a intensidade dos sinais no grupo de LPP, descamação peripilar teve média de $1,7 \pm 0,81$ (1,43 a 2,04) (95% IC), eritema peripilar $0,62 \pm 0,56$ (0,41 a 0,84) (95% IC). No grupo de pacientes com AFF, descamação peripilar teve média de $1,74 \pm 0,61$ (1,59 a 1,89) (95% IC), eritema peripilar $0,49 \pm 0,50$ (0,37 a 0,61) (95% IC).

5.4 Análise histopatológica

Os espécimes foram submetidos a corte transversal e longitudinal. A análise descritiva das alterações encontradas no corte transversal está na Tabela 4. Os achados histológicos principais dos cinco níveis avaliados de cada paciente foram de infiltrado inflamatório localizado no istmo, de natureza linfo-histiocitária, rechaçado por fibrose e com fibrose eosinofílica concêntrica em 96% dos casos de LPP e 99% dos casos de AFF (Figura 21).

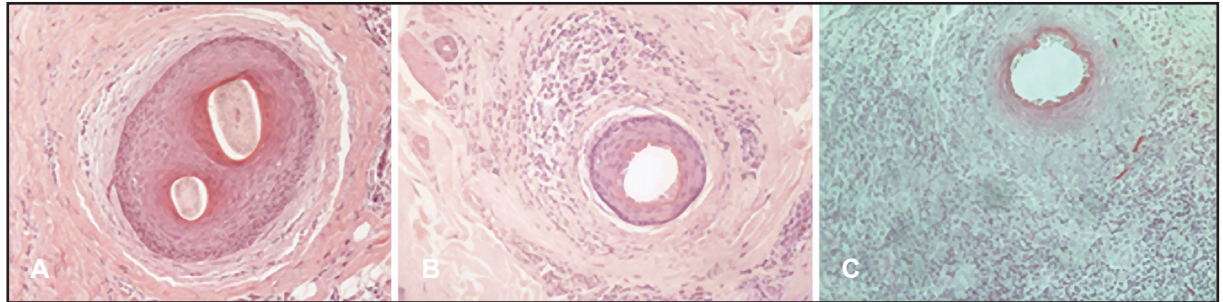
Tabela 4 - Achados histopatológicos no corte transversal nos pacientes de líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020

Corte transversal		LPP n (%)		AFF n (%)	
Intensidade infiltrado inflamatório		Subjetivo*	Por campo	Subjetivo*	Por campo
Ausente		1 (4%)	1 (4%)	1 (1%)	1 (1%)
Leve		18 (67%)	19 (70%)	29 (43%)	38 (57%)
Moderado		7 (26%)	6 (22%)	33 (49%)	24 (36%)
Intenso		1 (4%)	1 (4%)	4 (6%)	4 (6%)
Localização Infiltrado					
Infundíbulo		9 (33%)		34 (51%)	
Istmo		26 (96%)		66 (99%)	
Segmento inferior*		7 (26%)		7 (10%)	
Infiltrado perifolicular					
Rechaçado por fibrose		26 (96%)		66 (99%)	
Liquenóide		3 (11%)		19 (28%)	
Infiltrado perivascular		2 (7%)		6 (9%)	
Tipo celular					
Linfo-histiocitário		27 (100%)		67 (100%)	
Plasmocitário		1 (4%)		1 (1%)	
Folículo					
Exocitose de linfócitos*		10 (37%)		49 (73%)	
Presença de apoptose*		3 (11%)		33 (49%)	
Degeneração vacuolar		3 (11%)		19 (28%)	
Hiperqueratose periostial		5 (19%)		5 (7%)	
Rolha córnea		1 (4%)		3 (4%)	
Fibrose perifolicular					
Eosinofílica concêntrica		26 (96%)		66 (99%)	
Com mucina		15 (56%)		47 (70%)	
Trato cicatricial		18 (67%)		45 (67%)	
Congestão de vasos superficiais		3 (11%)		0	

NOTA: *Diferenças estatisticamente significativas para infiltrado método subjetivo ($p=0,028$); em segmento inferior ($p=0,025$); exocitose de linfócitos ($p=0,001$) e presença de apoptose ($p=0,000$)

FONTE: A autora

Figura 21 - Histopatologia de corte transversal - A) Infiltrado perifolicular leve em região de istmo com fibrose concêntrica em paciente com LPP - B) Infiltrado perifolicular moderado em região de istmo com fibrose concêntrica em paciente com AFF - C) Infiltrado liquenóide e perifolicular intenso em região de istmo em paciente com AFF - Na coloração HE (A, B, C) (200x)

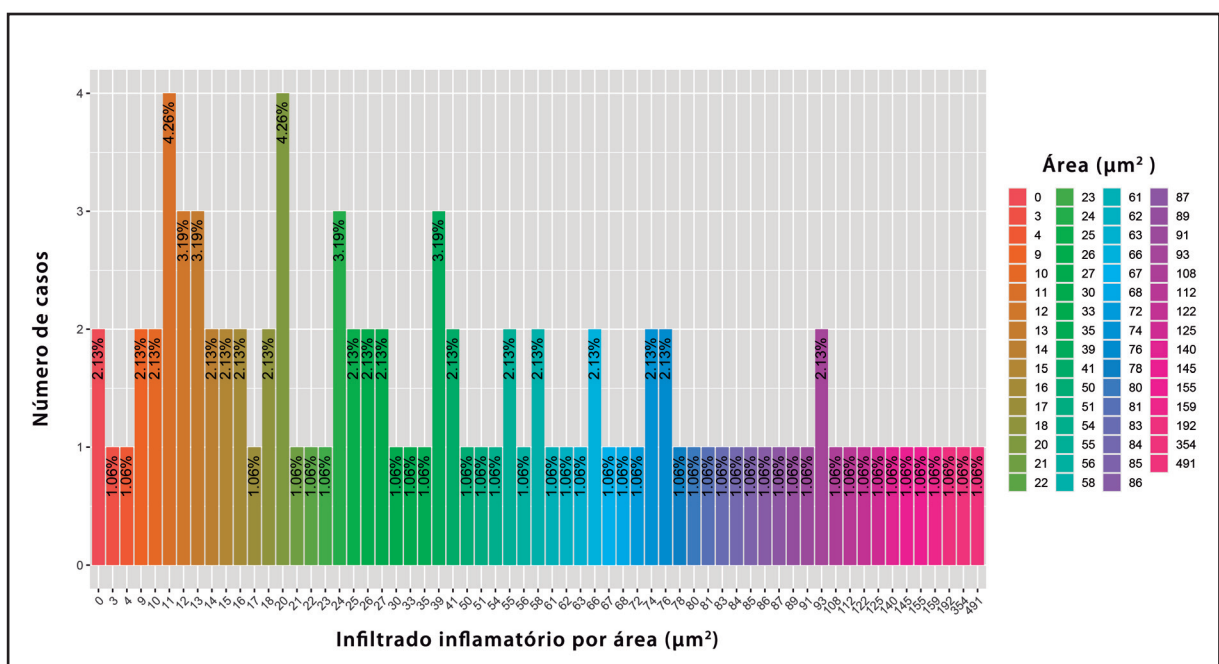


FONTE: Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Com relação à intensidade do infiltrado inflamatório avaliado por método subjetivo e por campo, o grupo com AFF teve infiltrado mais intenso quando comparado com LPP, com diferenças estatísticas significativas para o método subjetivo ($p=0,028$).

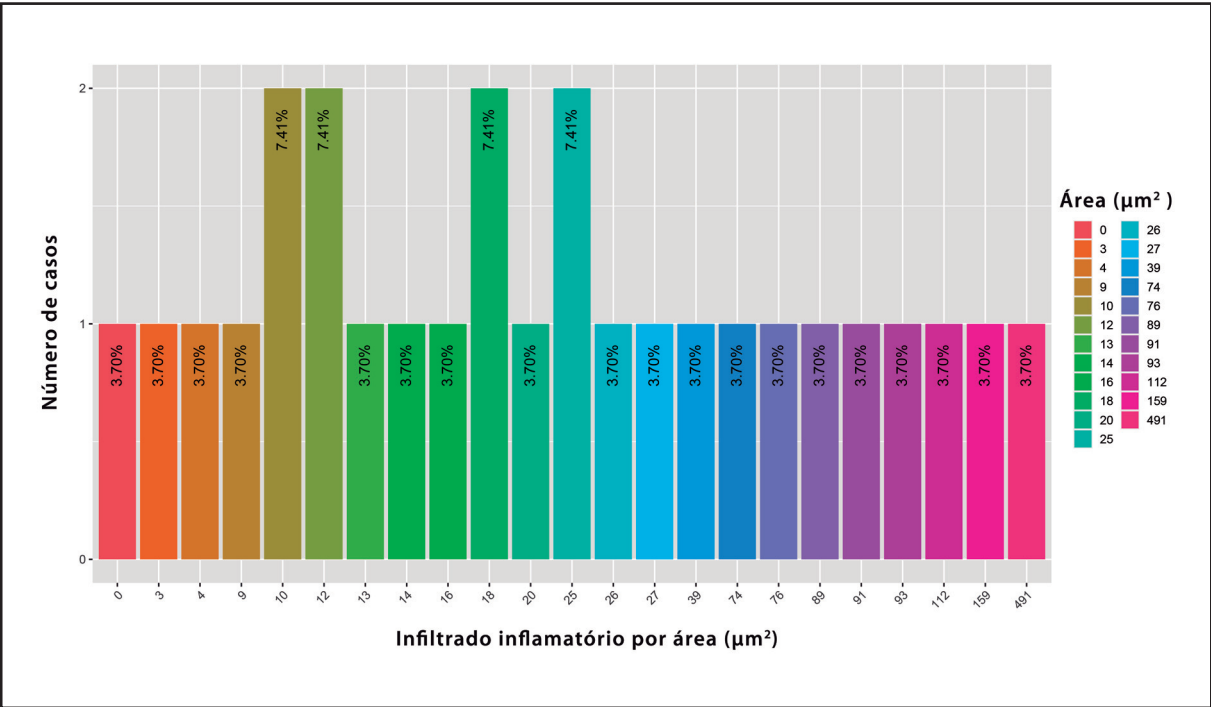
Com relação à intensidade do maior infiltrado inflamatório medido em área, os resultados estão demonstrados para todas as participantes do estudo (Gráfico 2) e para os grupos separados de LPP (variando de 0 a 491 μm^2) e de AFF (variando de 0 a 354 μm^2) - Gráficos 3 e 4, respectivamente.

Gráfico 2 - Frequências da área do infiltrado inflamatório no corte transversal de pacientes com líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020



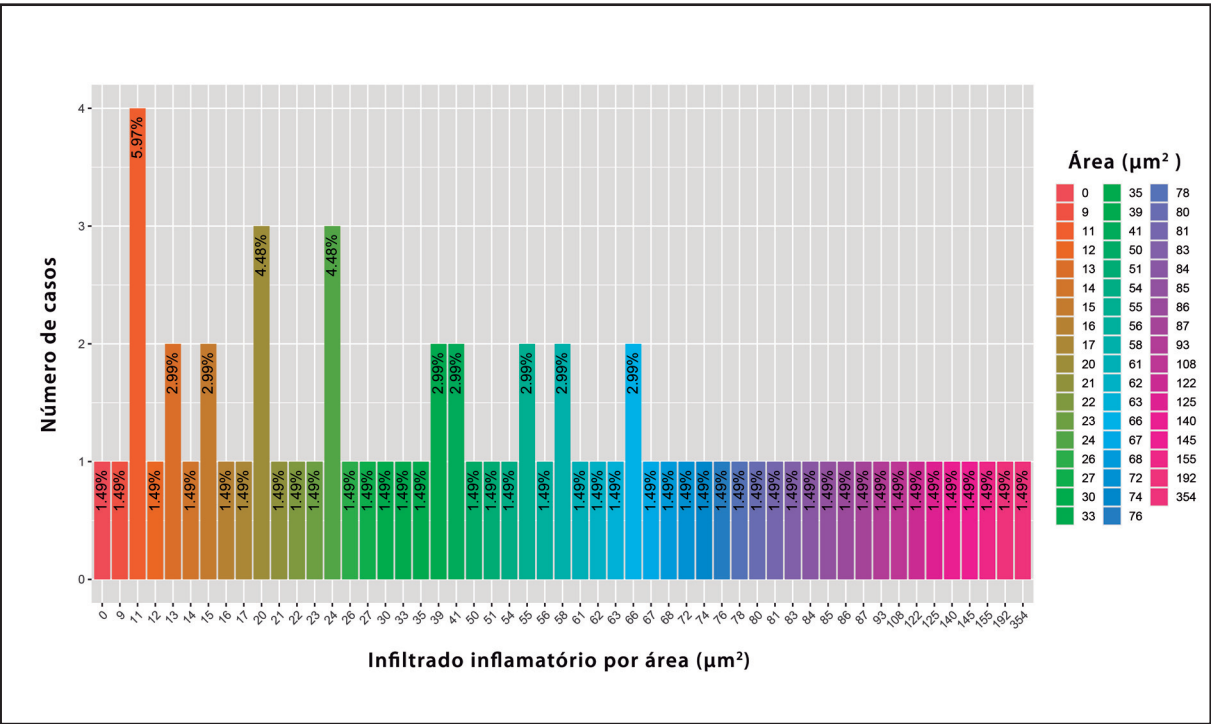
FONTE: A autora

Gráfico 3 - Frequências da área do infiltrado inflamatório no corte transversal de pacientes com líquen plano pilar - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020



FONTE: A autora

Gráfico 4 - Frequências da área do infiltrado inflamatório no corte transversal de pacientes com alopecia frontal fibrosante - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020



FONTE: A autora

Sobre a localização do infiltrado inflamatório além da região do istmo, 33% acometeu região de infundíbulo e 26% segmento inferior nas pacientes de LPP. Já na AFF, 51% ocupou infundíbulo e apenas 10% segmento inferior.

O caso com infiltrado ausente, tanto no grupo de LPP quanto no de AFF, foi diagnosticado pela histologia do corte longitudinal em que foi encontrado infiltrado inflamatório leve linfocitário em istmo, rechaçado por fibrose e com fibrose eosinofílica concêntrica. Além disso, a avaliação epidérmica foi melhor realizada no corte longitudinal, inclusive para descartar a possibilidade de outros diagnósticos diferenciais. A análise dos achados histológicos relativos ao infiltrado inflamatório perifolicular e as alterações epidérmicas encontradas no corte longitudinal estão na Tabela 5. A intensidade do infiltrado foi detectada em menor percentual do que no corte transversal (ausente em 7% LPP e 13% AFF).

Tabela 5 - Achados histopatológicos no corte longitudinal em pacientes de líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020

Corte Longitudinal		LPP n (%)		AFF n (%)	
Intensidade infiltrado inflamatório		Subjetivo	Por campo	Subjetivo	Por campo
	Ausente	2 (7%)	2 (7%)	9 (13%)	9 (13%)
	Leve	18 (67%)	19 (70%)	30 (45%)	40 (60%)
	Moderado	6 (22%)	5 (19%)	26 (39%)	16 (24%)
	Intenso	1 (4%)	1 (4%)	2 (3%)	2 (3%)
Localização Infiltrado					
	Infundíbulo	12 (44%)		27 (40%)	
	Istmo	24 (89%)		52 (78%)	
	Segmento inferior*	2 (7%)		0	
Epiderme					
	Normal	23 (85%)		52 (78%)	
	Retificada	3 (11%)		9 (13%)	
	Atrófica	1 (4%)		2 (3%)	
	Acantose	0		3 (4%)	
	Hiperqueratose	0		1 (1%)	
	Espongiose	0		1 (1%)	

NOTA: *Diferenças estatisticamente significativas apenas para infiltrado em segmento inferior (p=0,025)

FONTE: A autora

5.5 Correlação clínica, dermatoscópica e histopatológica

Considerando o grupo com LPP e o grupo com AFF, realizamos a correlação de cada variável isoladamente, sintomas, sinais inflamatórios e teste de tração avaliados pelo exame clínico e pela dermatoscopia, com a intensidade do infiltrado inflamatório observado no corte transversal da histopatologia. O corte transversal apresentou os maiores infiltrados inflamatórios, quando comparado com o corte longitudinal, sendo, portanto, escolhido para a análise comparativa.

Os sintomas, sinais clínicos, sinais de dermatoscopia e teste de tração avaliados no grupo de pacientes de LPP e de AFF não mostraram correlação positiva com a presença, a intensidade e a medição por área do infiltrado inflamatório encontrado na histopatologia (Tabela 6).

Tabela 6 - Ausência de correlação das variáveis sintomas e sinais inflamatórios com infiltrado inflamatório do corte transversal medido em área nas pacientes de líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020

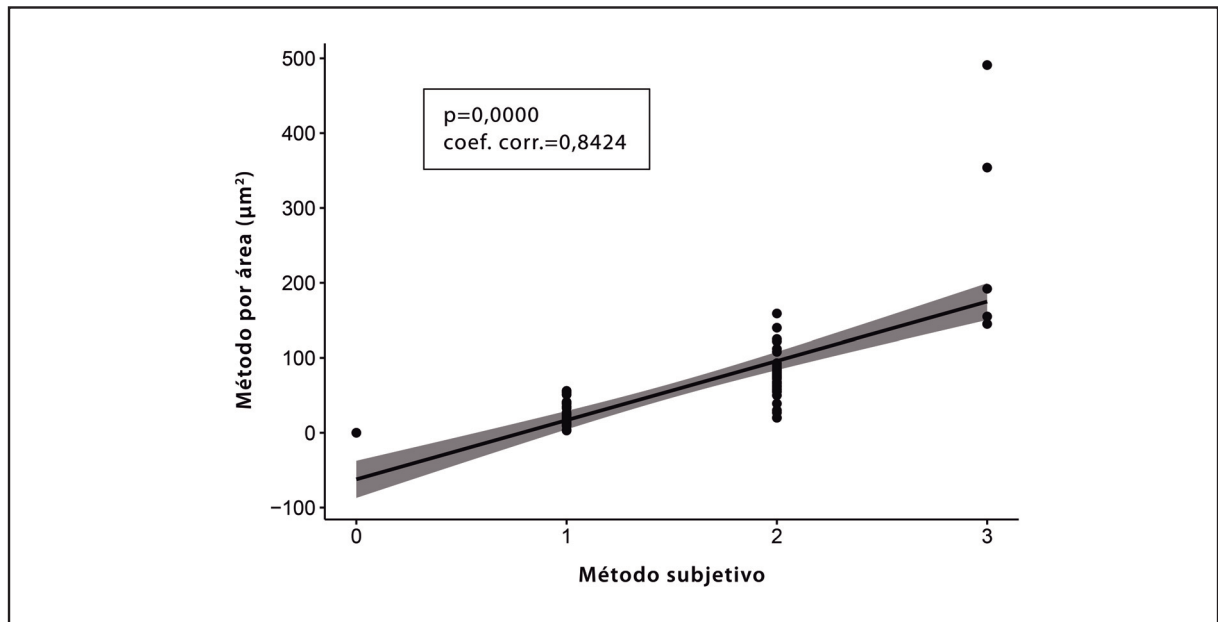
Sintomas e sinais	LPP Significância (p)	AFF Significância (p)
Prurido	0.47	0.97
Dor	0.59	0.18
Ardor	0.70	0.58
Eritema peripilar (AC)	0.81	0.15
Eritema peripilar (AD)	0,68	0,51
Descamacao peripilar (AC)	0.34	0.30
Descamacao peripilar (AD)	0,63	0,10
Teste de tração	0.65	0.81
LPPAI	0.51	0.62

Legenda: AC: avaliação clínica; AD: avaliação dermatoscopia

FONTE: A autora

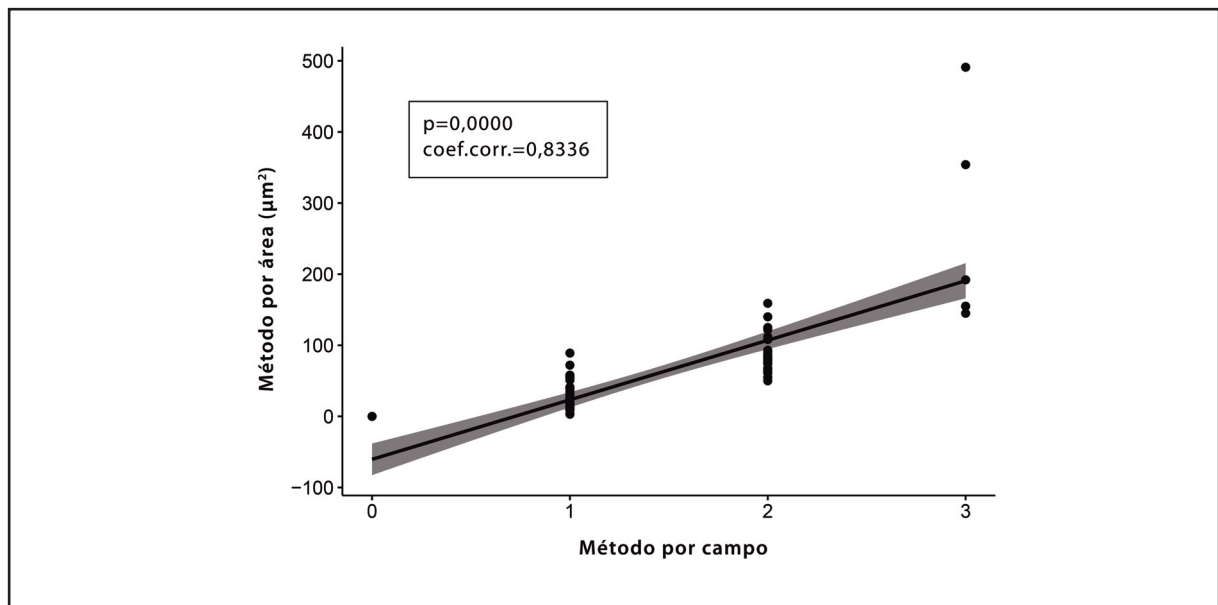
A correlação entre a avaliação do infiltrado inflamatório por métodos subjetivo e por campo tiveram correlação forte direta com a medição do infiltrado inflamatório por área em μm^2 ; coeficiente de correlação 0,84 e $p = 0,00$ e coeficiente de correlação 0,83 e $p = 0,00$, respectivamente (Gráficos 5 e 6). O que significa que sempre que houver presença da primeira variável, a probabilidade da segunda variável estar presente é de 95%.

Gráfico 5 - Correlação entre infiltrado inflamatório avaliado por método por área com método subjetivo - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020



FONTE: A autora

Gráfico 6 - Correlação entre infiltrado inflamatório avaliado por método por área com método por campo - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020



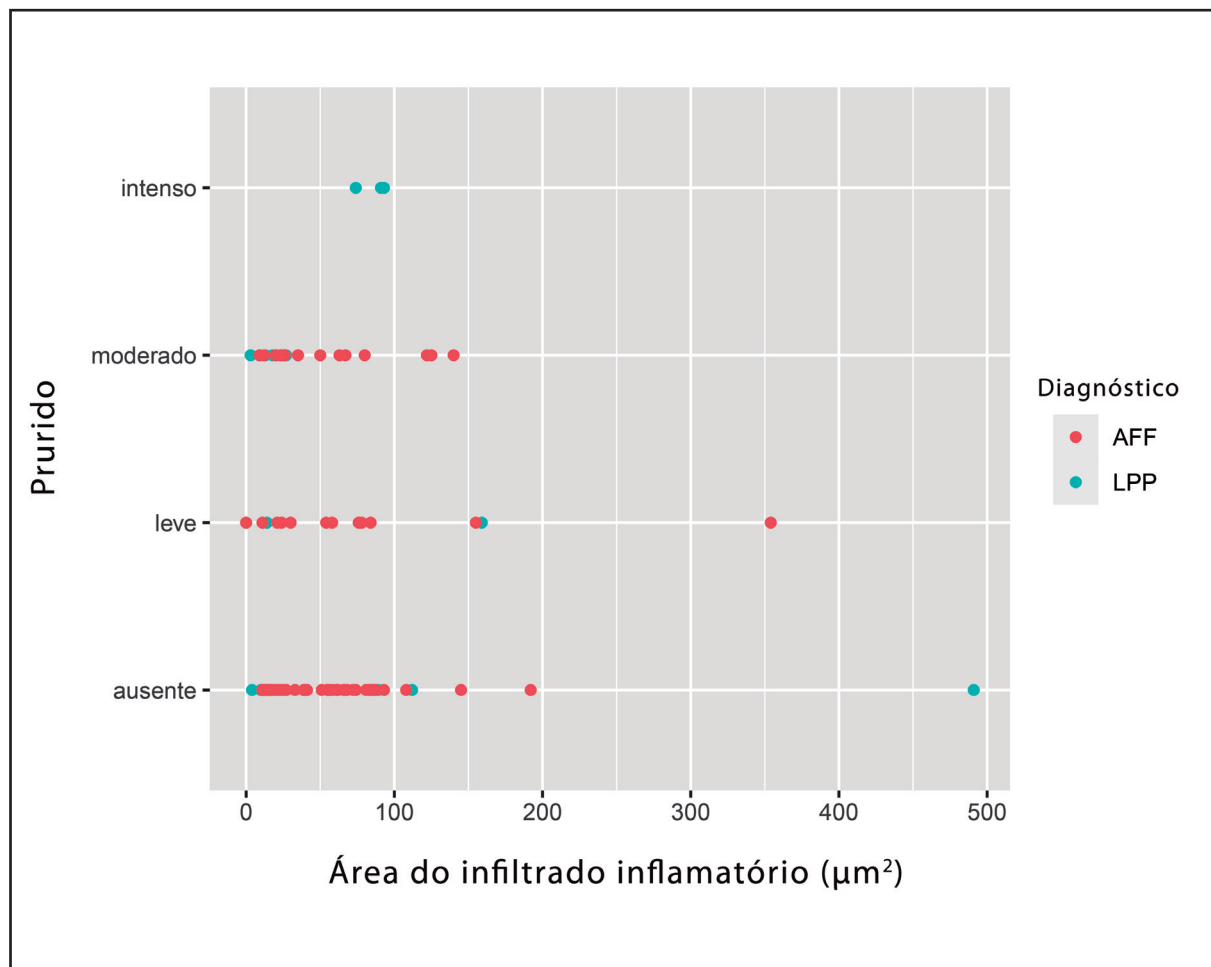
FONTE: A autora

Diante disso, realizamos uma categorização entre infiltrado inflamatório leve, moderado e intensos com a área aferida em μm^2 . Infiltrado inflamatório leve: área de até $163,66 \mu\text{m}^2$; moderado: de $163,67$ a $327,33 \mu\text{m}^2$ e intenso: acima de $327,33 \mu\text{m}^2$.

Além disso, analisando os casos sintomáticos com prurido, que foi o sintoma mais prevalente nas duas doenças, observamos que a maioria dos casos tiveram área de infiltrado

abaixo de $100 \mu\text{m}^2$ (Gráfico 7).

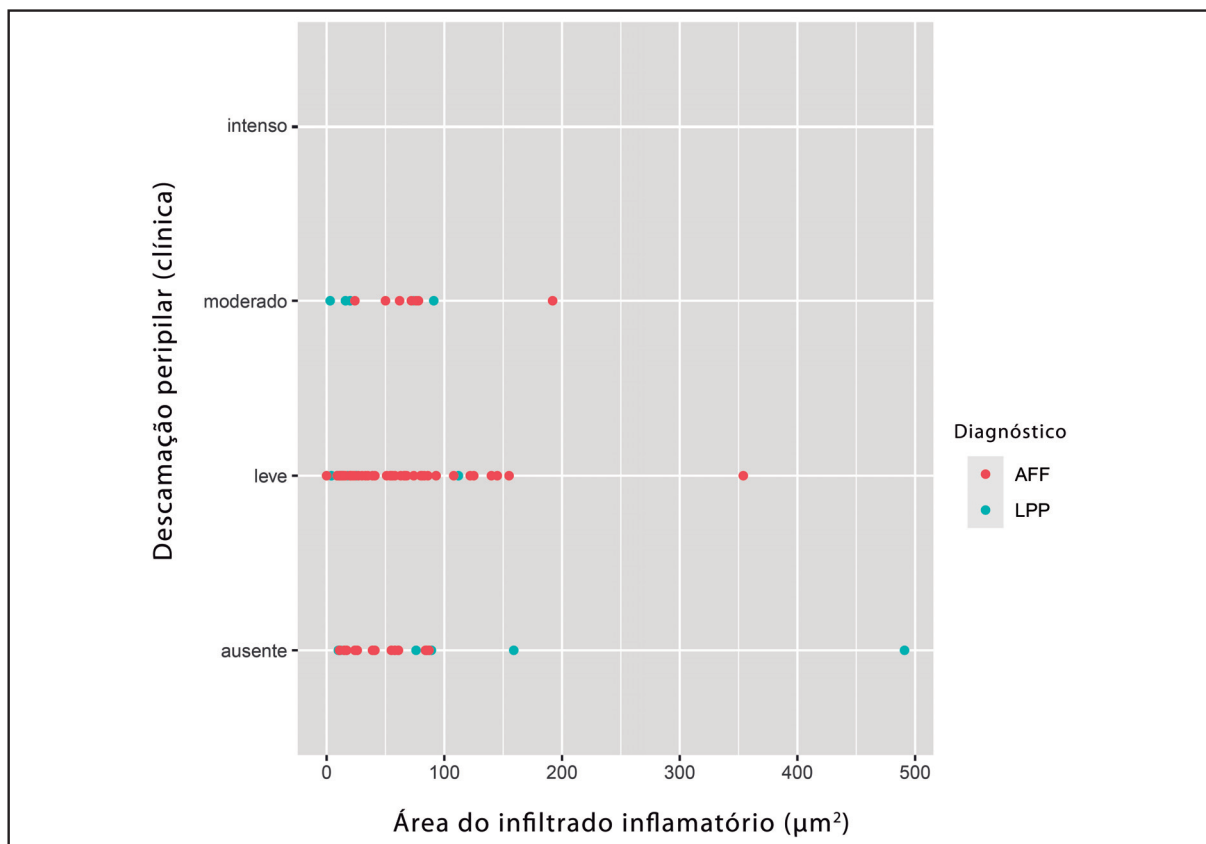
Gráfico 7 - Correlação da intensidade de prurido com a área de infiltrado inflamatório histopatológico - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020



FONTE: A autora

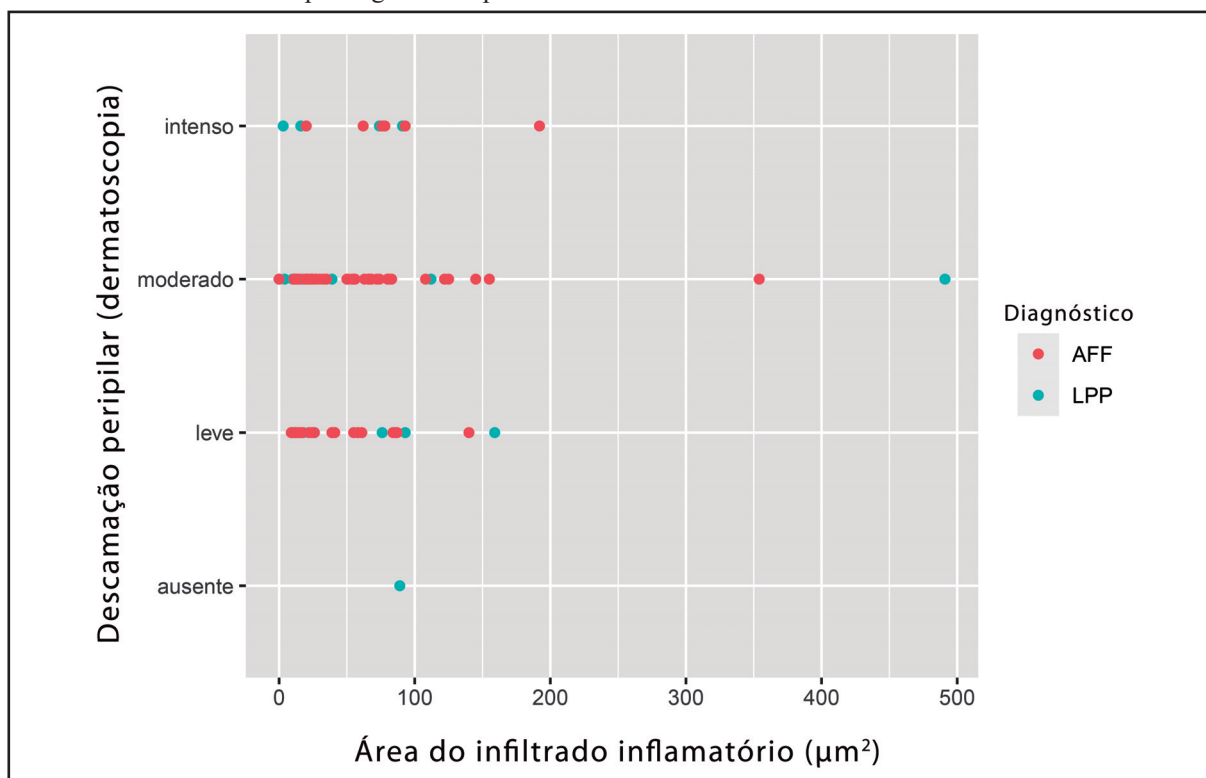
Com relação a descamação peripilar, sinal mais prevalente nas duas doenças, percebemos também que a maioria não teve intensidade de infiltrado inflamatório correspondente, tanto na comparação dos dados clínicos, como na dermatoscopia (Gráficos 8 e 9, respectivamente).

Gráfico 8 - Comparação da intensidade de descamação peripilar avaliado clinicamente com a área de infiltrado inflamatório histopatológico - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020



FONTE: A autora

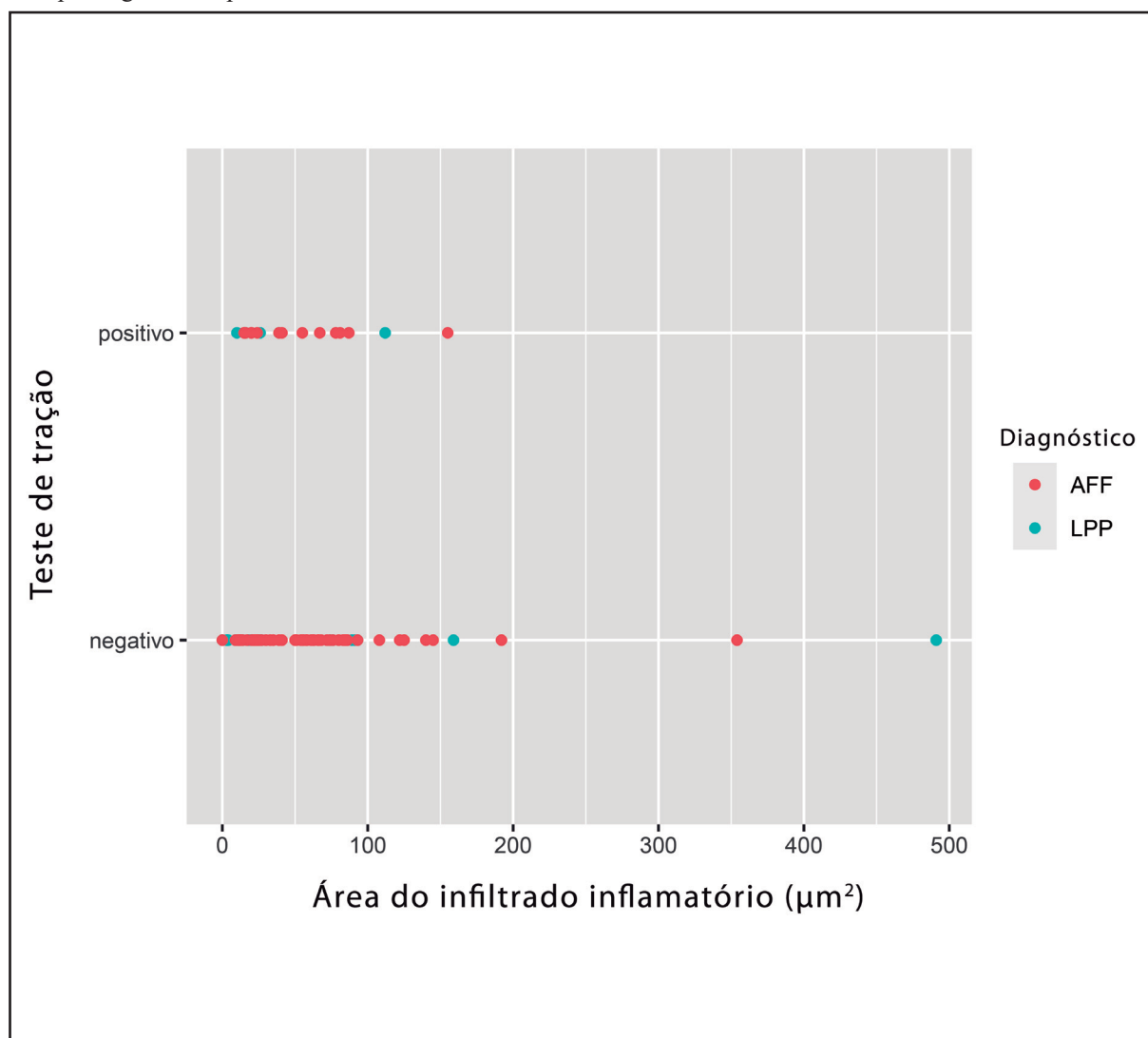
Gráfico 9 - Comparação da intensidade de descamação peripilar avaliado por dermatoscopia com a área de infiltrado inflamatório histopatológico - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020



FONTE: A autora

Quanto ao teste de tração, um dos principais parâmetros usados para avaliar atividade de doença do LPP e da AFF, percebemos que as pacientes com teste de tração positivo não tinham intensidade de infiltrado inflamatório expressivo (Gráfico 10).

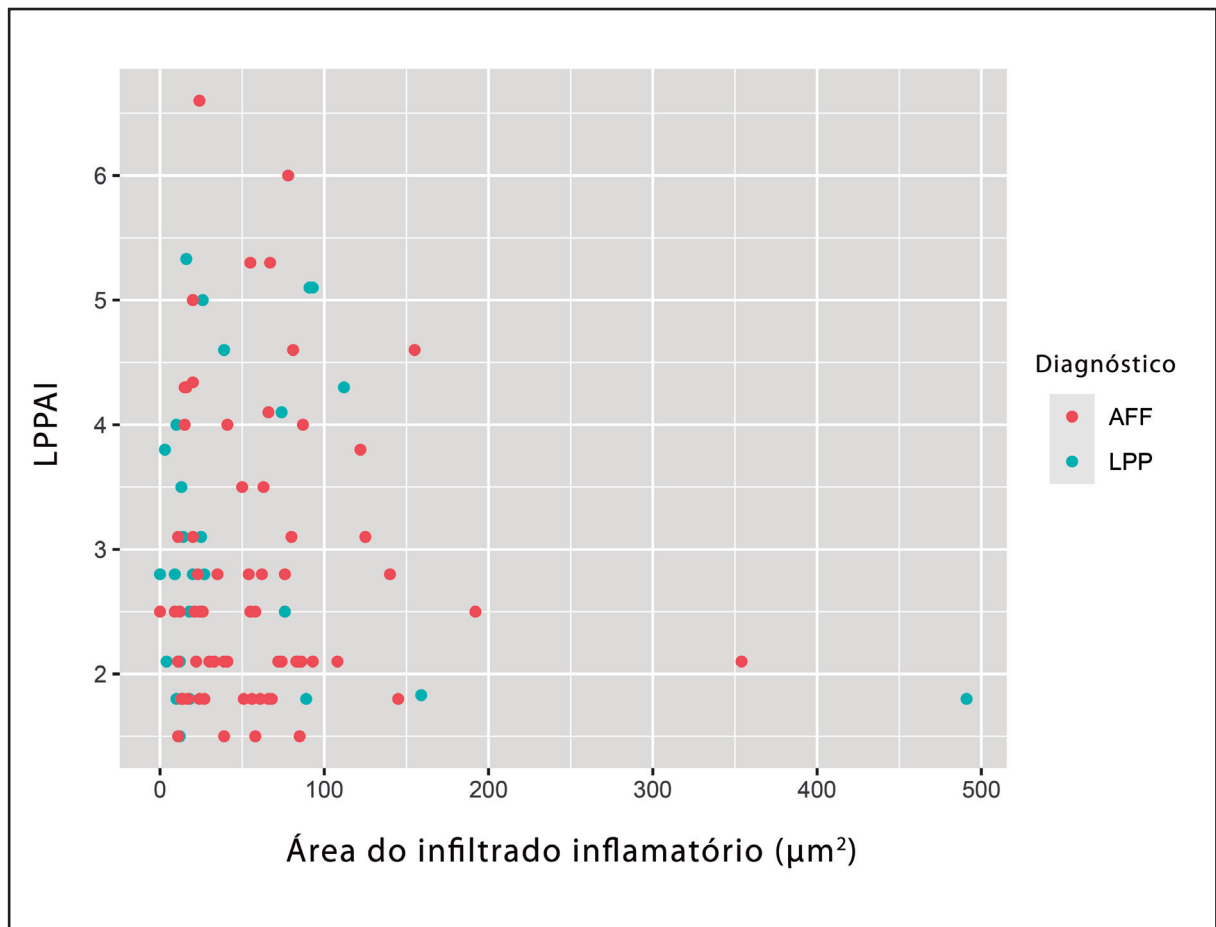
Gráfico 10 - Correlação do teste de tração positivo com saída de anágeno com a área de infiltrado inflamatório histopatológico - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020



FONTE: A autora

O LPPAI, índice de atividade do LPP que leva em consideração sintomas, sinais clínicos e teste de tração também não mostrou correlação com a inflamação histopatológica ($p = 0,511$ para LPP, $p = 0,624$ para AFF). No gráfico 11, observamos que pacientes com valores altos de LPPAI tiveram área pequena de infiltrado inflamatório. Enquanto pacientes com valores menores, tiveram área maior.

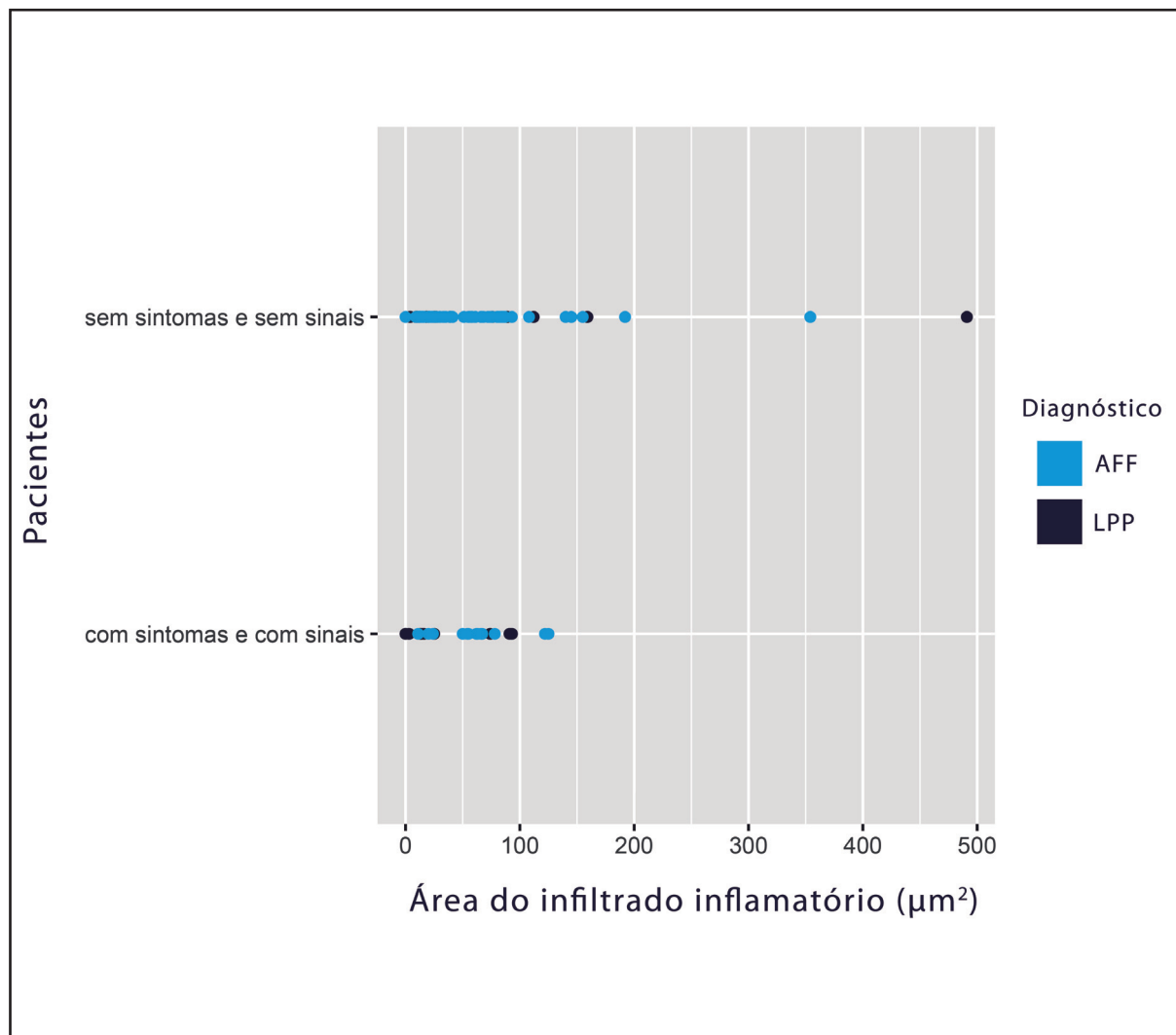
Gráfico 11 - Correlação do índice de atividade do líquen plano pilar (LPPAI) com a área de infiltrado inflamatório histopatológico - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020



FONTE: A autora

E mesmo quando consideramos as variáveis de forma combinada, ou seja, todas as pacientes do estudo com sinais e sintomas tiveram a área de infiltrado inflamatório menor do que aquelas pacientes sem sinais e sem sintomas. (Gráfico 12).

Gráfico 12 - Comparação entre sinais e sintomas inflamatórios de pacientes com líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante com a área de infiltrado inflamatório histopatológico - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2017 a 2020



FONTE: A autora

6 DISCUSSÃO

O LPP e a AFF são alopecias cicatriciais primárias linfocíticas. Em centros de atendimentos especializados em doenças dos cabelos e couro cabeludo, a AFF tornou-se a principal causa de alopecia dentre as alopecias cicatriciais, com aumento expressivo nos últimos anos.¹⁶ Na nossa amostra de noventa e quatro pacientes, observamos também número maior de casos diagnosticados com AFF, quando comparado com o grupo diagnosticado com LPP (71% AFF X 29% LPP).

Em estudo de coorte de AFF, Banka et al. (2014)⁸ descreveram dados epidemiológicos e clínicos como: maioria no sexo feminino (80%), na pós-menopausa (80%) e em caucasianos (81%); pacientes sintomáticos (65%) com prurido (73%) e queimação (31%); rarefação ou perda de sobrancelhas (81%). Os sinais clínicos mais prevalentes foram eritema peripilar (73%) e descamação peripilar (31%).

O estudo espanhol de 2014 foi o primeiro estudo multicêntrico de AFF com 355 pacientes. A média de idade foi de 61 anos, maior frequência em pacientes caucasianos (98%), no sexo feminino (96%) e em menopausadas (83%), sendo a idade média de menopausa 49 anos (14% das pacientes tiveram menopausa precoce). Os sintomas principais foram: prurido em 35% dos casos e dor local em 20%. Ausência de supercílios foi encontrada em 80% dos indivíduos.³⁸

Cerqueira et al. (2016)⁶² relataram pacientes de LPP sintomáticos em 50% dos casos (de um total de dez pacientes com LPP), sendo em ordem de frequência: prurido (30%), queimação (30%) e dor (20%). Já com relação aos sinais visualizados, a descamação peripilar (80%) foi o principal. Na AFF, o único sintoma observado foi prurido, presente em 60% dos casos (total de dez pacientes com AFF), e o principal sinal também foi descamação peripilar (50% casos).

Valesky et al. (2018)²⁹, em estudo de revisão da literatura sobre AFF (68 artigos, total de 932 pacientes), documentaram prevalência maior no sexo feminino (96,9%), em mulheres menopausadas (84%), caucasianos (86%) e média de idade no início da doença de 55 anos. O achado clínico principal foi o recesso frontotemporal, com ausência de pelos e área de atrofia, presente em 94,2% dos casos. Rarefação ou ausência de sobrancelhas em 70,4%. A maioria dos pacientes foi assintomático (73%), prurido esteve presente em 17%, dor ou queimação local

em 10% dos casos. Dentre os sinais observados clinicamente, destacaram-se: hiperqueratose (44,4%), eritema perifolicular (44,2%) e teste de tração com saída de fio anágeno (2,1%).

Babahosseini et al. (2019)²⁵ avaliaram retrospectivamente 291 pacientes, sendo 62% LPP e 88% AFF. O sintoma mais prevalente foi prurido (58,8% dos casos) e o sinal mais comum foi descamação peripilar (41,6%), sem diferenças significativas entre as doenças.

Kanti et al. (2019)⁴³ realizaram estudo transversal de 490 pacientes com AFF, 95% eram do sexo feminino, das quais 84% estavam na pós-menopausa. A idade de início dos sintomas de AFF variou entre 15 e 89 anos, mas o diagnóstico foi frequentemente atrasado em até 24 anos.

Em estudo de coorte retrospectivo de pacientes com LPP e AFF em Nova Iorque, Trager et al. (2021)²⁸ observaram prevalência ajustada para idade e sexo de 0,016% e 0,012% para LPP e AFF, respectivamente. Ambas as doenças foram mais comuns em mulheres caucasianas, sendo 72,4% pacientes mulheres com LPP e 91,9% com AFF. A faixa etária da terceira a quinta década de vida foi mais acometida pelo LPP; e na quinta a sexta década de vida pela AFF.

As tabelas 7 e 8 resumem achados epidemiológicos e clínicos de estudos anteriores.^{6-8,28,38} A prevalência de ambas as doenças foi maior em caucasianos, mas, ao longo dos anos, houve uma variação de acometimento de acordo com a população estudada.

Tabela 7 - Dados epidemiológicos de líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante em publicações prévias

Publicação	País	n	Mulheres	Faixa etária (anos)	Menopausa	Etnia
Kossard (1994)	Austrália	6 AFF	100%	55-66	100%	100% Caucasianas
MacDonald et al. (2012)	Escócia	60 AFF	100%	31-86	95%	100% Caucasianas
Dlova (2013)	África do Sul	24 AFF	95%	25-56	64%	92% Africanos
Banka et al. (2014)	Canadá	62 AFF	97%	18-81	80%	81% Caucasianas
Vañó-Galván et al. (2014)	Espanha	355 AFF	98%	21-81	86%	99% Caucasianas
Soares et al. (2015)	Brasil	51 LPP 29 AFF	91,25%	-	-	66% Fototipo 2
Babahosseini et al. (2019)	Irã (Teerã)	261 LPP 26 AFF	62% LPP 88% AFF	11-73	-	-
Kanti et al. (2019)	França e Alemanha	490 AFF	95%	15-89	84%	87% Fototipo 2 e 3
Vañó-Galván et al. (2019)	Europa, América, África e Austrália	239 LPP 337 AFF	83% LPP 95% AFF	8-86 LPP 31-89 AFF	-	-
Ramos et al. (2020)	Brasil	451 AFF	96%	Média 53	-	29% Caucasianas
Trager et al. (2021)	Estados Unidos (Nova Iorque)	203 LPP 173 AFF	81,4% 72,4% LPP 91,9% AFF	21 - 90	-	63,2% LPP 72,4% AFF Caucasianos não hispânicos
Este estudo	Brasil	27 LPP 67AFF	100%	21 - 87	63% LPP 90% AFF	33% Fototipo 4

FONTE: A autora

Com relação à epidemiologia, nosso estudo foi realizado em pacientes do sexo feminino, que é o gênero mais acometido por essas doenças. A idade média na primeira consulta foi de 54 anos para o LPP e 60 anos para AFF, já a idade de início das doenças variou de 21 a 74 anos para o LPP e de 34 a 87 anos para a AFF. Observamos uma média de idade superior na AFF do que no LPP (54 anos LPP e 60 anos AFF, $p=0,035$) e um intervalo entre início de doença e diagnóstico, variando de $6,9 \pm 6,6$ anos para o LPP e $3,8 \pm 3,7$ anos para a AFF. A maioria das pacientes eram menopausadas (63% LPP e 90% AFF), com diferenças significativas entre os dois grupos ($p=0,002$) e com média de idade de menopausa mais precoce na AFF (45 anos).

Considerando os fototipos, o fototipo 4 foi, em média, mais prevalente no LPP e o fototipo 3 na AFF. A ocorrência em fototipos intermediários pode ser justificado pela diversidade de composição étnica da população brasileira.

Tabela 8 - Dados clínicos de sintomas e sinais inflamatórios no local de alopecia em líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante em publicações prévias

Publicações	n	Sintomas				Sinais		T. de tração
		P	A	D	E	EP	DP	
MacDonald et al. (2012)	60 AFF	1%	0	1%	Variável	Variável	-	-
Banka et al. (2014)	62 AFF	44%	21%	-	-	73%	31%	-
Cerqueira et al. (2016)	10 LPP	30%	30%	20%	41%	30%	80%	-
	10 AFF	60%	0	0	10%	40%	50%	
Strazzulla (2018)	92 AFF	5%	8%	4%	-	-	-	-
Valesky et al. (2018)	932 AFF	17%	10%	-	-	44,2%	44,4%	2,1%
Babahosseini (2019)	261LPP	59,3%	14,9%	-	-	-	42,9%	70,1%
	26 AFF	50%	7,7%	-	-	-	34,6%	65,4%
Kanti et al. (2019)	490 AFF LPPAI 2,3	52%	18,4%	10,4%	49%	83%	83%	25%
Este estudo	27 LPP	56%	40,7%	26%	7%	40,7%	78%	19%
	67 AFF	40%	24%	12%	7%	43,3%	80,6%	21%

Legenda: P=prurido; A=ardor; D=dor; E= eritema; EP=eritema peripilar; DP=descamação peripilar; T. de tração=teste de tração; (-) não avaliado

FONTE: A autora

Clinicamente, a área de alopecia mais acometida pelo LPP foi região parietal e vértex. Apenas 17% das pacientes tinham rarefação parcial de supercílio. Líquen plano pigmentoso em face ocorreu em 7%. Todas as pacientes de AFF tinham alopecia frontotemporal com ausência ou rarefação de sobrancelhas em 90% dos casos, enquanto as pacientes de LPP tinham sobrancelhas normais em 81% dos casos. A presença de alopecia em supercílios, cílios e pelos do corpo; pápulas da face; líquen plano pigmentoso; eritema facial; lesões hipocrômicas em face e evidência vascular em região de fronte reforçaram o conceito de que a AFF é uma doença inflamatória generalizada que vai além do couro cabeludo e se diferencia clinicamente do LPP.

Em nosso estudo, a maioria das pacientes de LPP foram sintomáticas (63%) e prurido foi o principal sintoma presente em 56% dos casos. Já a maior parte das pacientes de AFF foram assintomáticas (52%); mas quando tiveram sintomas, o prurido também foi o principal

(40%), com intensidade mais leve do que no LPP. Há relatos na literatura de infecção secundária em lesões de LPP com diagnóstico diferencial de foliculite decalvante.¹³⁵ Isso poderia estar relacionado a quebra de barreira epidérmica provocada por sintomas que levam à manipulação do local.

Na avaliação dos sinais clínicos inflamatórios, descamação peripilar foi o sinal mais frequente em ambas as doenças (78% LPP e 80,6% AFF). A presença de pápulas peripilares foi observada em algumas pacientes (26% LPP e 25% AFF). Fatemi Naeini et al. (2021)¹³⁶ publicaram recentemente esse achado como proeminência folicular em couro cabeludo que seriam minúsculas pápulas foliculares em pacientes com LPP. Sugeriram tratar-se de parâmetro para fase ativa da doença, mesmo em pacientes sem sinais ou sintomas pelo LPPAI. O artigo menciona que o eritema e a descamação peripilar estariam relacionados à inflamação linfocítica, enquanto a proeminência folicular seria resultado de uma hiperplasia infundibular reativa, baseado em histopatologia de dois pacientes e sem correlação estatística entre essas variáveis. Segundo os autores, a proeminência folicular seria o último sinal de melhora durante o tratamento.¹⁰⁹

O uso da dermatoscopia em nosso estudo demonstrou ser essencial para a coleta de dados mais detalhados, visualizando sinais que não tinham sido percebidos ao exame clínico. Houve aumento na identificação de todos os sinais, por exemplo, a descamação peripilar foi visualizada em 93% das pacientes de LPP e em 100% das pacientes de AFF. Por outro lado, a intensidade da descamação foi maior nos casos de LPP (37% leve, 41% moderado, 18,5% intenso) do que nas pacientes de AFF (34% leve e 57% moderado). A descamação tubular ao redor da haste capilar, bem descrita para o LPP⁷⁸, foi evidente com o auxílio da dermatoscopia.

Foram identificadas telangiectasias, muitas vezes, interpretadas apenas como eritema difuso ou peripilar ao exame clínico. A avaliação dos óstios foliculares foi bem mais precisa, sendo documentado a ausência de óstios foliculares, em pelo menos parte do campo, em 100% dos casos de ambas as doenças, o que é característico das alopecias cicatriciais. Outros sinais de fibrose como halo branco e áreas brancas amorfas também foram identificados. A ausência de fios velos foi um achado marcante na AFF (100%) e presente apenas em 15% das pacientes de LPP. Outros achados como pontos amarelos e pontos pretos também foram encontrados, demonstrando a possibilidade de infundíbulo preservado em processos iniciais e a chance de outras alopecias concomitantes não cicatriciais como alopecia androgenética. Logo, reforçamos

a importância da tricoscopia e incentivamos a realização em todos os casos de LPP e AFF como parte necessária e obrigatória da avaliação clínica.

Os parâmetros clínicos estabelecidos para refletir a atividade inflamatória do LPP e da AFF variam enormemente na literatura e, muitas vezes, são pautados de forma arbitrária. Os artigos citam com mais frequência: descamação peripilar, eritema peripilar, teste de tração ou a combinação desses como no LPPAI.^{9,136,137}

Em 2010, o LPPAI quantificou sinais, sintomas, teste de tração e progressão da doença. Os autores atribuíram maior peso numérico ao teste de tração positivo com saída de fios anágenos, sem avaliação histológica.⁹

Toledo-Pastrana et al. (2013)⁸⁸ analisaram retrospectivamente os achados de dermatoscopia de 79 pacientes com AFF e descreveram: 100% de ausência de aberturas foliculares, 72,1% de descamação peripilar, 66,3% de eritema perifolicular e 44,8% de *plugs* foliculares. Sugeriram que o eritema peripilar estava associado à atividade de AFF, determinada pela medição do avanço da alopecia (em cm), sem estudo histopatológico.

Fernández-Crehuet et al. (2015) correlacionaram a dermatoscopia com a gravidade da AFF, considerada como extensão da alopecia.⁸⁷ A presença de eritema peripilar e manchas brancas cicatriciais foram associados ao sintoma de prurido e à gravidade da AFF, respectivamente. O estudo foi retrospectivo e não foi realizado histopatológico para a correlação; mas os autores afirmaram que o eritema seria produzido pelo infiltrado liquenóide, levando ao prurido e que seria um marcador de atividade de AFF. Além disso, a presença de áreas brancas estaria relacionada à destruição e fibrose tecidual do folículo piloso; logo, a dermatoscopia seria ferramenta útil não só no diagnóstico, mas também para estimar a atividade e gravidade de doença.⁸⁷

No índice de gravidade descrito por Holmes et al. (2016), o critério de maior relevância foi a extensão e evolução clínica da doença por meio de mensuração das áreas de alopecia.⁹⁰ No entanto, há uma limitação importante desse método para quadros clínicos difusos. Além disso, as alterações histológicas das regiões afetadas não foram avaliadas.

Martínez-Velasco et al. (2018) estabeleceram um índice de gravidade para AFF por meio de escala visual tricoscópica, correlacionando a descamação peripilar com maior atividade

da doença e alterações inflamatórias histopatológicas.¹³⁷ A única variável do estudo foi a descamação peripilar e o infiltrado inflamatório perifolicular foi graduado de acordo com o número de linfócitos por campo de 40x (grau 1: menos de cinco linfócitos; grau 2: cinco a dez linfócitos; grau 3: mais de dez linfócitos). No entanto, as figuras apresentadas no artigo não corresponderam a essa classificação, demonstrando uma quantidade maior de linfócitos por campo em todos os graus descritos. Também não foram avaliados doentes sem descamação peripilar, nem outras variáveis inflamatórias.

Saceda-Corrado et al. (2020) realizaram estudo prospectivo de seguimento médio de 45 meses com 62 mulheres com AFF (57 concluíram o estudo), avaliando sinais clínicos, dermatoscopia e seguimento por fotografia. Os resultados mostraram que uma em cada quatro pacientes em tratamento, mesmo com estabilidade da doença, apresentaram persistência dos sintomas e sinais inflamatórios. Por outro lado, algumas pacientes tiveram piora e progressão da alopecia, sem sinais inflamatórios. As razões para esta discrepância não foram determinadas. Não foi realizado estudo histológico dos casos. Mas os autores sugeriram que infiltrados inflamatórios restritos ao istmo não seriam visíveis na superfície da pele. Eles citaram como uma das limitações do estudo a impossibilidade de concluir uma associação clara da inflamação com a progressão da doença, pois a forma mais definitiva para avaliar a inflamação é através da histopatologia.⁹³

Na nossa prática médica, observamos que muitos pacientes sintomáticos e com sinais inflamatórios não apresentavam infiltrado inflamatório expressivo na histologia, nem progressão importante da doença durante o seguimento. Por outro lado, muitos pacientes assintomáticos tinham histologia com infiltrado inflamatório moderado a intenso e evoluíam, muitas vezes, com piora clínica durante o seguimento fotográfico do local de alopecia. Logo, poderia ser ilusório atrelar os sintomas ou sinais clínicos a atividade de doença como sugerido em publicações prévias. No nosso estudo, todas as pacientes avaliadas, quanto as variáveis clínicas e de dermatoscopia, também foram avaliadas através de biópsia de couro cabeludo com análise dos resultados histológicos.

A primeira publicação comparando as alterações histopatológicas de LPP e AFF foi realizada por Poblet et al. (2006) com estudo de oito casos de cada doença. Sugeriram que a AFF apresenta infiltrado inflamatório mais leve, com queratinócitos necróticos mais proeminentes, maior reação de corpo estranho e menos danos na epiderme interfolicular que o LPP.⁹⁹

O estudo realizado por Wong e Goldberg (2018) estratificou a gravidade do infiltrado inflamatório em dois grupos chamados de leve e moderado / grave, comparando sua espessura com a largura da bainha radicular externa. Também avaliaram a profundidade da inflamação abaixo do istmo. Um infiltrado inflamatório moderado / grave foi observado na maioria dos casos de LPP e AFF (78% versus 76%; $p=0,81$), não encontrando diferenças significativas entre as doenças.¹⁰⁰ Já com relação a profundidade do infiltrado, foi observado maior infiltrado inflamatório abaixo do istmo na AFF (92% versus 63%; $p=0,02$).

Gálvez-Canseco e Sperling (2018) relataram infiltrado inflamatório mais grave em LPP e mais leve em AFF, sem diferenças na profundidade de localização. A fibroplasia lamelar concêntrica foi encontrada mais frequentemente no LPP, e a presença de pelos telógenos / catágenos foi mais frequente na AFF. O envolvimento da epiderme interfolicular não foi observado na AFF; em contraste com três casos de LPP, mas esse achado não se mostrou estatisticamente significativo.¹⁰¹

Em nossa pesquisa, a avaliação histológica do corte transversal identificou infiltrado inflamatório localizado no istmo, de natureza linfocitocitária, rechaçado por fibrose e com fibrose eosinofílica concêntrica em 96% dos casos de LPP e 99% dos casos de AFF. Apenas um caso de cada grupo não teve o infiltrado identificado pelo corte transversal, mas foi identificado no corte longitudinal, o que demonstra a importância da realização de dois locais de biópsia no couro cabeludo. Além disso, epiderme e interface dermoepidérmica são melhor avaliadas no corte longitudinal para eventuais diagnósticos diferenciais.

Com relação a intensidade do infiltrado, o grupo de AFF apresentou infiltrado inflamatório mais intenso que o LPP ($p=0,028$) e localizado mais frequentemente em istmo e infundíbulo. Já no grupo de LPP, o infiltrado inflamatório atingiu porções mais profundas, indo até segmento inferior do folículo piloso (26% versus 10% AFF, $p=0,025$).

No corte longitudinal, a presença do infiltrado foi detectada em menor percentual do que no corte transversal (ausente em 7% no LPP e 13% na AFF). Quando presente, a intensidade do infiltrado inflamatório também foi menor que no corte transversal, o que se justifica por uma menor representação do número de unidades foliculares. Por esse motivo, preferimos o corte transversal para análise comparativa e estatística.

Realizamos três métodos de avaliação do infiltrado histopatológico: subjetivo, por campo microscópico de 400x e por área. A correlação entre a avaliação do infiltrado inflamatório por métodos subjetivo e por campo teve correlação forte direta com a medição do infiltrado inflamatório por área em μm^2 , coeficiente de correlação 0,84 e $p = 0,00$ e coeficiente de correlação 0,83 e $p = 0,00$, respectivamente. Isso significa que a opinião de dermatopatologista experiente em doenças dos cabelos e o uso do método por campo de 400x, relacionado ao tamanho que o infiltrado inflamatório ocupa, são confiáveis, assim como um método quantitativo de medição de área. É possível através desses dois primeiros métodos, mais práticos e simples, facilitar a rotina diária dos patologistas na avaliação da intensidade do infiltrado inflamatório do LPP e da AFF.

Em nosso estudo, observamos pacientes assintomáticas, com pouca evidência clínica de atividade, mas com infiltrado inflamatório importante na histopatologia. E, por sua vez, pacientes sintomáticos, com muitos sinais clínicos, manifestando infiltrado histológico leve. Realizamos a correlação de cada variável isoladamente de sintomas, sinais inflamatórios e teste de tração avaliados pelo exame clínico e pela dermatoscopia com a intensidade do infiltrado inflamatório observado no corte transversal da histopatologia medido por área. Não houve correlação direta entre nenhuma dessas variáveis relatadas previamente como indicadores de atividade de LPP e AFF com o infiltrado inflamatório histopatológico. O LPPAI também não teve correlação direta. Esse dado é de alta relevância para conduta diagnóstica, seguimento e manejo terapêutico, considerando que nenhuma dessas variáveis clínicas traduz a inflamação histopatológica em nível de istmo de ambas as doenças, ou seja, não podem ser apontadas como representativas de atividade das doenças.

Apesar dos sintomas e sinais clínicos não serem indicadores dessa inflamação histopatológica, eles devem ser avaliados, pois fornecem informações que auxiliam no diagnóstico clínico e impactam na qualidade de vida dos pacientes como, por exemplo, o prurido.

As alopecias cicatriciais produzem resultados inestéticos e alterações na qualidade de vida dos pacientes, se não tratadas oportunamente.¹³⁸ A escolha terapêutica e o seguimento do LPP e da AFF são fundamentados principalmente na intensidade da inflamação clínica e extensão de área cicatricial.¹³⁹ Desse modo, a decisão terapêutica baseada apenas nos critérios clínicos de atividade do LPP e da AFF leva a alguns pacientes serem insuficientemente tratados, podendo ter rápida progressão da alopecia cicatricial. Enquanto outros são tratados desnecessariamente

com drogas que apresentam efeitos colaterais não desprezíveis.

Ao longo do seguimento, pacientes com LPP e com AFF precisam ser avaliadas clinicamente, com tricoscopia, fotografias padronizadas para entender a progressão da doença, mas o exame histopatológico não pode ser substituído por nenhuma variável clínica isoladamente.

7 CONCLUSÃO

A avaliação clínica dos sintomas em pacientes com LPP e AFF demonstrou que a maioria das pacientes de LPP foi sintomática, enquanto a maioria das pacientes de AFF foi assintomática, sendo prurido o principal para ambas as doenças. A intensidade do prurido foi maior no LPP do que na AFF, mas sem diferenças estatísticas significativas. Com relação aos sinais inflamatórios, a descamação peripilar foi o sinal mais prevalente e mais intenso em ambas as doenças.

A dermatoscopia do couro cabeludo demonstrou como sinais mais prevalentes: a descamação peripilar no LPP e a ausência de velos na linha de implantação na AFF. O uso da dermatoscopia permitiu um detalhamento dos sinais, com percepção de achados pouco visíveis ao exame clínico como telangiectasias, ausência de velos e de aberturas foliculares.

A avaliação da intensidade do infiltrado inflamatório histopatológico ao nível de istmo pelos três métodos evidenciou que tanto o método subjetivo como o por campo microscópico de 400x tiveram correlação forte direta com o método de avaliação por área. Isso pode facilitar a rotina diária dos patologistas na estimativa da intensidade do infiltrado inflamatório do LPP e da AFF com uso de métodos mais simples e práticos. A análise histológica demonstrou intensidade de infiltrado inflamatório maior na AFF do que no LPP. Com relação a profundidade, o LPP demonstrou infiltrados mais profundos, já a AFF apresentou infiltrados mais concentrados em região de istmo.

A correlação entre cada variável envolvendo sintomas, sinais inflamatórios clínicos, de dermatoscopia do couro cabeludo e teste de tração com a inflamação histopatológica em nível de istmo não demonstrou correlação direta positiva, nem quando as doenças foram avaliadas de forma combinada, nem de forma isoladas. Ao contrário, observamos pacientes assintomáticos e sem sinais inflamatórios clínicos evidentes com infiltrado histopatológico importante. E pacientes com sinais e sintomas relevantes sem achados histopatológicos significativos. A intensidade da atividade inflamatória clínica não foi suficiente para caracterizar doença ativa e não apresentou correspondência proporcional com o grau de inflamação descrito na histopatologia; reforçando que a histopatologia fornece informações sobre a atividade inflamatória do LPP e da AFF que não podem ser substituídas pela avaliação clínica ou pela dermatoscopia.

REFERÊNCIAS

- 1 Ross EK, Tan E, Shapiro J. Update on primary cicatricial alopecias. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(1):1-37.
- 2 Olsen EA, Bergfeld WF, Cotsarelis G, et al. 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):103-110.
- 3 Pringle J. Folliculitis decalvans et atrophicans: report of a case. *Br J Dermatol*. 1905;17:77-78.
- 4 Tan E, Martinka M, Ball N, Shapiro J. Primary cicatricial alopecias: Clinicopathology of 112 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(1):25-32.
- 5 Turegano MM, Sperling LC. Lichenoid folliculitis: A unifying concept. *J Cutan Pathol*. 2017;44(7):647-654.
- 6 Kossard S. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia. Scarring alopecia in a pattern distribution. *Arch Dermatol*. 1994;130(6):770-774.
- 7 MacDonald A, Clark C, Holmes S. Frontal fibrosing alopecia: A review of 60 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(5):955-961.
- 8 Banka N, Mubki T, Bunagan MJK, 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):1324-1330.
- 9 Chiang C, Sah D, Cho BK, Ochoa BE, Price VH. Hydroxychloroquine and lichen planopilaris: Efficacy and introduction of Lichen Planopilaris Activity Index scoring system. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(3):387-392.
- 10 Sinclair R, Banfield C, Dawber R. *Handbook of Diseases of the Hair and Scalp*. 1th ed. Oxford: Blackwell Science; 1999.
- 11 McKee P, Calonje E, Granter S. *Pathology of the Skin with Clinical Correlations*. 3th ed. Elsevier, Mosby; 2005.
- 12 Whitting DA. *Hair Growth and Disorders*. (Blume-Peytavi U, Tosti A, Trüeb RM, eds.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008.
- 13 Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med*. 1999 Aug 12;341(7):491-7.

* De acordo com: Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Sistema Integrado de Bibliotecas. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP*. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento e Suely Campos Cardoso. 3ª Edição - Revisada, Ampliada e Modificada - São Paulo; 2016. Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

- 14 Sperling LC, Cowper SE, Knopp EA. *An Atlas of Hair Pathology with Clinical Correlations*. 2th ed. New York & London: Informa Healthcare; 2012.
- 15 Whiting DA. Cicatricial alopecia: clinico-pathological findings and treatment. *Clin Dermatol*. 2001 Mar-Apr;19(2):211-25.
- 16 Vañó-Galván S, Saceda-Corralo D, Blume-Peytavi U, et al. Frequency of the Types of Alopecia at Twenty-Two Specialist Hair Clinics: A Multicenter Study. *Ski Appendage Disord*. 2019;5(5):309-315.
- 17 Harries M, Hardman J, Chaudhry I, Poblet E, Paus R. Profiling the human hair follicle immune system in lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia: can macrophage polarization differentiate these two conditions microscopically? *Br J Dermatol*. 2020; 183(3):537-547.
- 18 D'Ovidio R, Sgarra C, Conserva A, Angelotti UF, Erriquez R, Foti C. Altered integrin expression in lichen planopilaris. *Head Face Med*. 2007;3(1):1-5.
- 19 Barker JNWN, Griffiths CEM, Nickoloff BJ, Mitra RS, Dixit VM, Nickoloff BJ. Keratinocytes as initiators of inflammation. *Lancet*. 1991;337(8735):211-214.
- 20 Kang H, Alzolibani AA, Otberg N, Shapiro J. Lichen planopilaris. *Dermatol Ther*. 2008; 21(4):249-256.
- 21 Derossi SS, Ciarrocca KN. Lichen planus, lichenoid drug reactions, and lichenoid mucositis. *Dent Clin North Am*. 2005;49:77-89.
- 22 Rosina P, Chieragato C, Magnanini M, Barba A. Lichen planopilaris and autoimmune thyroiditis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2002;16(6):648-649.
- 23 Ioannides D. Immunofluorescence Abnormalities in Lichen Planopilaris. *Arch Dermatol*. 1992;128(2):214.
- 24 Lyakhovitsky A, Amichai B, Sizopoulou C, Barzilai A. A case series of 46 patients with lichen planopilaris: Demographics, clinical evaluation, and treatment experience. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(3):275-279.
- 25 Babahosseini H, Tavakolpour S, Mahmoudi HR, et al. Lichen planopilaris: retrospective study on the characteristics and treatment of 291 patients. *J Dermatolog Treat*. 2019; 30(6):598-604.
- 26 Ochoa BE, King LE, Price VH. Lichen planopilaris: Annual incidence in four hair referral centers in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(2):352-353.
- 27 Meinhard J, Stroux A, Lünemann L, Vogt A, Blume-Peytavi U. Lichen planopilaris: Epidemiology and prevalence of subtypes-a retrospective analysis in 104 patients. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2014;12(3):229-235.
- 28 Trager MH, Lavian J, Lee EY, et al. Prevalence estimates for lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia in a New York City health care system. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(4):1166-1169.

- 29 Valesky EM, Maier MD, Kippenberger S, Kaufmann R, Meissner M. Frontal fibrosing alopecia - review of recent case reports and case series in PubMed. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(8):992-999.
- 30 Atarguine H, Hocar O, Hamdaoui A, Akhdari N, Amal S. Alopecie frontale fibrosante: à propos de trois cas pédiatriques. *Arch Pediatr.* 2016;23(8):832-835.
- 31 Mirmirani P, Tosti A, Goldberg L, Whiting D, Sotoodian B. Frontal Fibrosing Alopecia: An Emerging Epidemic. *Ski Appendage Disord.* 2019;5(2):90-93.
- 32 Soares VC, Mulinari-Brenner F, Souza TE. Líquen plano pilar: estudo retrospectivo de 80 casos. *An Bras Dermatol.* 2015;90(5):666-670.
- 33 Mulinari-Brenner F, Sato MS, Rosas FM, Werner B. Frontal fibrosing alopecia: Report of six cases. *An Bras Dermatol.* 2007;82(5):439-444.
- 34 Ma SA, Imadojemu S, Beer K, Seykora JT. Inflammatory features of frontal fibrosing alopecia. *J Cutan Pathol.* 2017;44(8):672-676.
- 35 Iorizzo M, Tosti A. Frontal Fibrosing Alopecia: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(3):379-390.
- 36 Harries MJ, Jimenez F, Izeta A, et al. Lichen Planopilaris and Frontal Fibrosing Alopecia as Model Epithelial Stem Cell Diseases. *Trends Mol Med.* 2018;24(5):435-448.
- 37 Tziotzios C, Petridis C, Dand N, et al. Genome-wide association study in frontal fibrosing alopecia identifies four susceptibility loci including HLA-B*07:02. *Nat Commun.* 2019;10(1):1150.
- 38 Vañó-Galván S, Molina-Ruiz AM, Serrano-Falcón C, et al. Frontal fibrosing alopecia: A multicenter review of 355 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(4):670-678.
- 39 Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata AR, et al. Risk factors associated with frontal fibrosing alopecia: a multicentre case-control study. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(4):404-410.
- 40 Gaspar NK. DHEA and frontal fibrosing alopecia: molecular and physiopathological mechanisms. *An Bras Dermatol.* 2016;91(6):776-780.
- 41 Buendía-Castaño D, Saceda-Corralo D, Moreno-Arrones OM, et al. Hormonal and Gynecological Risk Factors in Frontal Fibrosing Alopecia: A Case-Control Study. *Ski Appendage Disord.* 2018;4(4):274-276.
- 42 Ranasinghe GC, Piliang MP, Bergfeld WF. Prevalence of hormonal and endocrine dysfunction in patients with lichen planopilaris (LPP): A retrospective data analysis of 168 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):314-320.
- 43 Kanti V, Constantinou A, Reygagne P, Vogt A, Kottner J, Blume-Peytavi U. Frontal fibrosing alopecia: demographic and clinical characteristics of 490 cases. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2019;33(10):1976-1983.

- 44 Tziotzios C, Fenton DA, Stefanato CM, McGrath JA. Familial frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(1):e37.
- 45 Chan D V., Kartono F, Ziegler R, et al. Absence of HLA-DR1 positivity in 2 familial cases of frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(5):e208-e210.
- 46 Ramos PM, Garbers LEFM, Silva NSB, et al. A large familial cluster and sporadic cases of frontal fibrosing alopecia in Brazil reinforce known human leucocyte antigen (HLA) associations and indicate new HLA susceptibility haplotypes. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2020;34(10):2409-2413.
- 47 Harries MJ, Wong S, Farrant P. Frontal Fibrosing Alopecia and Increased Scalp Sweating: Is Neurogenic Inflammation the Common Link. *Ski Appendage Disord*. 2015;1(4):179-184.
- 48 Doche I, Wilcox GL, Ericson M, et al. Evidence for neurogenic inflammation in lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia pathogenic mechanism. *Exp Dermatol*. 2020;29(3):282-285.
- 49 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*. 2016;175(4):762-767.
- 50 Debroy Kidambi A, Dobson K, Holmes S, et al. Frontal fibrosing alopecia in men: an association with facial moisturizers and sunscreens. *Br J Dermatol*. 2017;177(1):260-261.
- 51 Rocha VB, Donati A, Contin LA, et al. Photopatch and patch testing in 63 patients with frontal fibrosing alopecia: a case series. *Br J Dermatol*. 2018;179(6):1402-1403.
- 52 Prasad S, Marks DH, Burns LJ, et al. Patch testing and contact allergen avoidance in patients with lichen planopilaris and/or frontal fibrosing alopecia: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):659-661.
- 53 Donati A. Frontal fibrosing alopecia and sunscreens: cause or consequence? *Br J Dermatol*. 2016;175(4):675-676.
- 54 Seegobin SD, Tziotzios C, Stefanato CM, Bhargava K, Fenton DA, McGrath JA. Frontal fibrosing alopecia: there is no statistically significant association with leave-on facial skin care products and sunscreens. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1407-1408.
- 55 Cranwell WC, Sinclair R. Sunscreen and facial skincare products in frontal fibrosing alopecia: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2019;180(4):943-944.
- 56 Ramos PM, Anzai A, Duque-Estrada B, et al. Risk factors for frontal fibrosing alopecia: A case-control study in a multiracial population. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(3):712-718.
- 57 Wang J, Pan L, Wu S, et al. Recent Advances on Endocrine Disrupting Effects of UV Filters. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(8):782.

- 58 Brunet-Possenti F, Deschamps L, Colboc H, et al. Detection of titanium nanoparticles in the hair shafts of a patient with frontal fibrosing alopecia. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32(12):e442-e443.
- 59 Thompson CT, Chen ZQ, Kolivras A, Tosti A. Identification of titanium dioxide on the hair shaft of patients with and without frontal fibrosing alopecia: a pilot study of 20 patients. *Br J Dermatol.* 2019;181(1):216-217.
- 60 Robinson G, McMichael A, Wang SQ, Lim HW. Sunscreen and frontal fibrosing alopecia: A review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(3):723-728.
- 61 Svigos K, Yin L, Fried L, Lo Sicco K, Shapiro J. A Practical Approach to the Diagnosis and Management of Classic Lichen Planopilaris. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(5):681-692.
- 62 Cerqueira E, Valente N, Sotto M, Romiti R. Comparative analysis of immunopathological features of lichen planopilaris and female patients with frontal fibrosing alopecia. *Int J Trichology.* 2016;8(4):197.
- 63 Kinoshita-Ise M. Lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia: branches from the same tree bear different fruits. *Br J Dermatol.* 2020;183(3):419-420.
- 64 Melo DF, Barreto TM, Faro GBA, Machado CJ, Donati A. Occipital hairline involvement in frontal fibrosing alopecia: frequency, clinical presentation and trichoscopy findings in a series of twenty patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2020;34(8):e405-e407.
- 65 Moreno-Arrones OM, Saceda-Corrado D, Fonda-Pascual P, et al. Frontal fibrosing alopecia: clinical and prognostic classification. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2017;31(10):1739-1745.
- 66 Vañó-Galván S, Rodrigues-Barata AR, Urech M, et al. Depression of the frontal veins: A new clinical sign of frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):1087-1088.
- 67 LLópez-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 Dec;73(6):987.e1-6.
- 68 Dlova NC. Frontal fibrosing alopecia and lichen planus pigmentosus: is there a link? *Br J Dermatol.* 2013;168(2):439-442.
- 69 Donati A, Molina L, Doche I, Valente N, Romiti R. Facial Papules in Frontal Fibrosing Alopecia. *Arch Dermatol.* 2011;147(12):1424.
- 70 Pirmez R, Donati A, Valente NS, Sodré CT, Tosti A. Glabellar red dots in frontal fibrosing alopecia: a further clinical sign of vellus follicle involvement. *Br J Dermatol.* 2014;170(3):745-746.
- 71 Pirmez R, Duque-Estrada B, Donati A, et al. Clinical and dermoscopic features of lichen

planus pigmentosus in 37 patients with frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1387-1390.

- 72 Rajan A, Rudnicka L, Szepietowski JC, et al. Differentiation of frontal fibrosing alopecia and Lichen planopilaris on trichoscopy: A comprehensive review. *J Cosmet Dermatol*. October 2021.
- 73 Lacarrubba F, Micali G, Tosti A. Scalp dermoscopy or trichoscopy. *Curr Probl Dermatology*. 2015;47:21-32.
- 74 Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A, Slowinska M. Trichoscopy update 2011. *J Dermatol Case Rep*. 2011;5(4):82-88.
- 75 Miteva M, Tosti A. Dermatoscopy of hair shaft disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68(3):473-481.
- 76 Rudnicka L, Rakowska A, Kerzeja M, Olszewska M. Hair Shafts in Trichoscopy. Clues for Diagnosis of Hair and Scalp Diseases. *Dermatol Clin*. 2013;31(4):695-708.
- 77 Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, Olszewska M, Rudnicka L. Dermoscopy in female androgenic alopecia: Method standardization and diagnostic criteria. *Int J Trichology*. 2009;1(2):123-130.
- 78 Miteva M, Tosti A. Hair and scalp dermoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(5):1040-1048.
- 79 Mathur M, Acharya P. Trichoscopy of primary cicatricial alopecias: an updated review. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2020;34(3):473-484.
- 80 Abedini R, Kamyab Hesari K, Daneshpazhooh M, Ansari MS, Tohidinik HR, Ansari M. Validity of trichoscopy in the diagnosis of primary cicatricial alopecias. *Int J Dermatol*. 2016;55(10):1106-1114.
- 81 Miteva M, Tosti A. Dermoscopy guided scalp biopsy in cicatricial alopecia. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013;27(10):1299-1303.
- 82 Estrada BD, Tamler C, Sodré CT, Barcaui CB, Pereira FBC. Padrão dermatoscópico das alopecias cicatriciais causadas por lúpus eritematoso discoide e líquen plano pilar. *An Bras Dermatol*. 2010;85(2):179-183.
- 83 Ross EK, Vincenzi C, Tosti A. Videodermoscopy in the evaluation of hair and scalp disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(5):799-806.
- 84 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):473-474.
- 85 Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, et al. Trichoscopy of cicatricial alopecia. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(6):753-758.

- 86 Bolduc C, Sperling LC, Shapiro J. Primary cicatricial alopecia: Lymphocytic primary cicatricial alopecias, including chronic cutaneous lupus erythematosus, lichen planopilaris, frontal fibrosing alopecia, and Graham-Little syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(6):1081-1099.
- 87 Fernández-Crehuet P, Rodrigues-Barata AR, Vañó-Galván S, et al. Trichoscopic features of frontal fibrosing alopecia: Results in 249 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72(2):357-359.
- 88 Toledo-Pastrana T, Hernández MG, Camacho Martínez F. Perifollicular erythema as a trichoscopy sign of progression in frontal fibrosing alopecia. *Int J Trichology*. 2013; 5(3):151.
- 89 Anzai A, Pirmez R, Vincenzi C, Fabbrocini G, Romiti R, Tosti A. Trichoscopy findings of frontal fibrosing alopecia on the eyebrows: A study of 151 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2020.
- 90 Holmes S, Ryan T, Young D, Harries M. Frontal Fibrosing Alopecia Severity Index (FFASI): a validated scoring system for assessing frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol*. 2016;175(1):203-207.
- 91 Saceda-Corralo D, Moreno-Arrones ÓM, Fonda-Pascual P, et al. Development and validation of the Frontal Fibrosing Alopecia Severity Score. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(3):522-529.
- 92 Vañó-Galván S, Saceda-Corralo D, Moreno-Arrones ÓM, Camacho-Martinez FM. Updated diagnostic criteria for frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(1):e21-e22.
- 93 Saceda-Corralo D, Pindado-Ortega C, Moreno-Arrones OM, et al. Association of Inflammation With Progression of Hair Loss in Women With Frontal Fibrosing Alopecia. *JAMA Dermatology*. 2020;156(6):700.
- 94 Olsen EA, Harries M, Tosti A, et al. *Guidelines for Clinical Trials of Frontal Fibrosing Alopecia: Consensus Recommendations from the International FFA Cooperative Group (IFFACG)*.; 2021.
- 95 Headington JT. Transverse Microscopic Anatomy of the Human Scalp. *Arch Dermatol*. 1984;120(4):449.
- 96 Otberg N, Wu W-Y, McElwee KJ, Shapiro J. Diagnosis and Management of Primary Cicatricial Alopecia: Part I. *Skinmed*. 2008;7(1):19-26.
- 97 Sperling LC, Cowper SE. The Histopathology of Primary Cicatricial Alopecia. *Semin Cutan Med Surg*. 2006;25(1):41-50.
- 98 Donati A, Gupta AK, Jacob C, Cavelier-Balloy B, Reygagne P. The Use of Direct Immunofluorescence in Frontal Fibrosing Alopecia. *Ski Appendage Disord*. 2017;3(3): 125-128.

- 99 Poblet E, Jiménez F, Pascual A, Piqué E. Frontal fibrosing alopecia versus lichen planopilaris: A clinicopathological study. *Int J Dermatol*. 2006;45(4):375-380.
- 100 Wong D, Goldberg LJ. The depth of inflammation in frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: A potential distinguishing feature. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1183-1184.
- 101 Gálvez-Canseco A, Sperling L. Lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia cannot be differentiated by histopathology. *J Cutan Pathol*. 2018;45(5):313-317.
- 102 Pindado-Ortega C, Perna C, Saceda-Corralo D, Fernández-Nieto D, Jaén-Olasolo P, Vaño-Galván S. Frontal fibrosing alopecia: histopathological, immunohistochemical and hormonal study of clinically unaffected scalp areas. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2020;34(2):e84-e85.
- 103 Sperling LC, Nguyen JV. Commentary: Treatment of lichen planopilaris. Some progress, but a long way to go. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(3):398-401.
- 104 Mehregan DA, Van Hale HM, Muller SA. Lichen planopilaris: clinical and pathologic study of forty-five patients. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Dec;27(6 Pt 1):935-42.
- 105 Ziegler HK, Unanue ER. Decrease in macrophage antigen catabolism caused by ammonia and chloroquine is associated with inhibition of antigen presentation to T cells. *Proc Natl Acad Sci*. 1982;79(1):175-178.
- 106 Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like Receptors. *Annu Rev Immunol*. 2003;21(1):335-376.
- 107 Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-1394.
- 108 Van Beek MJ, Piette WW. ANTIMALARIALS. *Dermatol Clin*. 2001;19(1):147-160.
- 109 Naeini F, Saber M, Asilian A, Hosseini S. Clinical efficacy and safety of methotrexate versus hydroxychloroquine in preventing lichen planopilaris progress: A randomized clinical trial. *Int J Prev Med*. 2017;8(1):37.
- 110 Spencer LA, Hawryluk EB, English JC. Lichen Planopilaris: Retrospective Study and Stepwise Therapeutic Approach. *Arch Dermatol*. 2009;145(3).
- 111 Errichetti E, Figini M, Croatto M, Stinco G. Therapeutic management of classic lichen planopilaris: A systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:91-102.
- 112 Jiang H, Yamamoto S, Kato R. Induction of Anagen in Telogen Mouse Skin by Topical Application of FK506, a Potent Immunosuppressant. *J Invest Dermatol*. 1995;104(4):523-525.
- 113 Yang CC, Khanna T, Sallee B, Christiano AM, Bordone LA. Tofacitinib for the treatment of lichen planopilaris: A case series. *Dermatol Ther*. 2018;31(6):1-4.

- 114 Vano-Galvan S, Trindade de Carvalho L, Saceda-Corralo D, et al. Oral minoxidil improves background hair thickness in lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*. 2020.
- 115 Cho S, Choi MJ, Zheng Z, Goo B, Kim D-Y, Cho S Bin. Clinical effects of non-ablative and ablative fractional lasers on various hair disorders: a case series of 17 patients. *J Cosmet Laser Ther*. 2013;15(2):74-79.
- 116 Ho A, Shapiro J. Medical therapy for frontal fibrosing alopecia: A review and clinical approach. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(2):568-580.
- 117 Donovan JC, Samrao A, Ruben BS, Price VH. Eyebrow regrowth in patients with frontal fibrosing alopecia treated with intralesional triamcinolone acetonide. *Br J Dermatol*. 2010;163(5):1142-1144.
- 118 Heppt M, Letulé V, Laniauskaite I, et al. Frontal Fibrosing Alopecia: A Retrospective Analysis of 72 Patients from a German Academic Center. *Facial Plast Surg*. 2018;34(01):088-094.
- 119 Saceda-Corralo D, Moreno-Arrones ÓM, Fonda-Pascual P, et al. Steroid-induced changes noted on trichoscopy of patients with frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(5):956-957.
- 120 Lachgar S, Charvéron M, Bouhaddioui N, Neveux Y, Gall Y, Bonafé JL. Inhibitory effects of bFGF, VEGF and minoxidil on collagen synthesis by cultured hair dermal papilla cells. *Arch Dermatol Res*. 1996;288(8):469-473.
- 121 Vañó-Galván S, Saceda-Corral D, Alonso-Castro L, Urech M, Espada J. Antiandrogenic drugs, a therapeutic option for frontal fibrosing alopecia patients. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(4):e77.
- 122 Pindado-Ortega C, Saceda-Corralo D, Moreno-Arrones ÓM, et al. Effectiveness of dutasteride in a large series of patients with frontal fibrosing alopecia in real clinical practice. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(5):1285-1294.
- 123 Donovan JC. Finasteride-mediated hair regrowth and reversal of atrophy in a patient with frontal fibrosing alopecia. *JAAD Case Reports*. 2015;1(6):353-355.
- 124 Lehrer S. Finasteride for postmenopausal breast cancer prevention. *Eur J Cancer Prev*. 2015;24(5):456-457.
- 125 Samrao A, Chew AL, Price V. Frontal fibrosing alopecia: A clinical review of 36 patients. *Br J Dermatol*. 2010;163(6):1296-1300.
- 126 Rakowska A, Gradzińska A, Olszewska M, Rudnicka L. Efficacy of isotretinoin and acitretin in treatment of frontal fibrosing alopecia: Retrospective analysis of 54 cases. *J Drugs Dermatology*. 2017;16(10):988-992.
- 127 Pirmez R, Duque-Estrada B, Barreto T, Quintella DC, Cuzzi T. Successful Treatment of Facial Papules in Frontal Fibrosing Alopecia with Oral Isotretinoin. *Ski Appendage Disord*. 2017;3(2):111-113.

- 128 Muthu SK, Narang T, Saikia UN, Kanwar AJ, Parsad D, Dogra S. Low-dose oral isotretinoin therapy in lichen planus pigmentosus: an open-label non-randomized prospective pilot study. *Int J Dermatol*. 2016;55(9):1048-1054.
- 129 Mesinkovska NA, Tellez A, Dawes D, Piliang M, Bergfeld W. The use of oral pioglitazone in the treatment of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(2):355-356.
- 130 Strazzulla LC, Avila L, Lo Sicco K, Shapiro J. Novel Treatment Using Low-Dose Naltrexone for Lichen Planopilaris. *Drugs Dermatology*. 2017;Nov 1;16(11):1140-1142.
- 131 Morandi Stumpf MA, do Rocio Valenga Baroni E, Schafranski MD. Frontal Fibrosing Alopecia: Successfully Treated with Methotrexate or Just the Natural Disease Progression? *Acta Dermatovenereol Croat*. 2020;28(3):188-189.
- 132 Gerkowicz A, Bartosińska J, Wolska-Gawron K, Michalska-Jakubus M, Kwaśny M, Krasowska D. Application of superluminescent diodes (sLED) in the treatment of scarring alopecia – A pilot study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;28:195-200.
- 133 Chiang YZ, Tosti A, Chaudhry IH, et al. Lichen planopilaris following hair transplantation and face-lift surgery. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):666-370.
- 134 Vaño-Galván S, Villodres E, Pigem R, et al. Hair transplant in frontal fibrosing alopecia: A multicenter review of 51 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(3):865-866.
- 135 Morais KL, Martins CF, Anzai A, Valente NYS. Lichen Planopilaris with Pustules : A Diagnostic Challenge. 2018;900:61-66.
- 136 Fatemi Naeini F, Saber M, Mohaghegh F. “Follicular prominency”, a new clinical sign in lichen planopilaris: Fire under the ashes. *Dermatol Ther*. 2021;34(2):6-7.
- 137 Martínez-Velasco MA, Vázquez-Herrera NE, Misciali C, et al. Frontal Fibrosing Alopecia Severity Index: A Trichoscopic Visual Scale That Correlates Thickness of Peripilar Casts with Severity of Inflammatory Changes at Pathology. *Ski Appendage Disord*. 2018;4(4):277-280.
- 138 Katoulis AC, Christodoulou C, Liakou AI. Quality of life and psychosocial impact of scarring and non-scarring alopecia in women. 2015:1-5.
- 139 Fechine COC, Valente NYS, Romiti R. Lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia: review and update of diagnostic and therapeutic features. *An Bras Dermatol*. 2022 Apr 1:S0365-0596(22)00046-0.

APÊNDICES

Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa - “Líquen plano pilar (LPP) e alopecia frontal fibrosante (AFF): Correlação dos achados clínicos e dermatoscópicos com o grau de inflamação do exame histopatológico.”

Pesquisador principal - Professor Doutor Ricardo Romiti (Inscrição Conselho Regional de Medicina: nº 75298)

Departamento/Instituto - Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

Duração da Pesquisa: 04 anos

Convidamos o(a) Sr.(a) a participar voluntariamente deste estudo sobre duas doenças inflamatórias do couro cabeludo chamadas de Líquen Plano Pilar e Alopecia Frontal Fibrosante. Para que você possa tomar uma decisão se quer ou não participar deste estudo, este documento descreve o objetivo do estudo, seus direitos e os possíveis benefícios e riscos de participação. Leia as informações com calma e sinta-se à vontade para decidir se é do seu interesse participar desta pesquisa. Se tiver alguma dúvida, pergunte ao médico do estudo para obter mais esclarecimentos.

Quais são os objetivos do estudo?

O estudo tem como objetivo entender melhor a intensidade da inflamação avaliada pelo exame clínico, pela dermatoscopia e biópsia, com repercussões na escolha do tratamento mais apropriado. Assim, o surgimento de novos conhecimentos podem ajudar a esclarecer dúvidas e serão muito importantes para melhorar o seguimento dos pacientes com as doenças.

Quais procedimentos serão realizados?

Serão avaliados o aspecto clínico e a dermatoscopia durante a consulta no ambulatório de tricologia com preenchimento de um formulário pelo médico. A dermatoscopia é um exame indolor, fotográfico, obtido com o aparelho Fotofinder cuja imagem fica armazenada no software de acesso exclusivo do Hospital das Clínicas.

Serão avaliados também fragmentos de pele que serão previamente obtidos através de biópsia com autorização dos pacientes, durante seu acompanhamento habitual no ambulatório de dermatologia. As biópsias serão realizadas após injeção de anestesia, retirada de fragmento de pele de 4mm de diâmetro, fechamento do local da cirurgia por pontos com fio de Nylon e cobertura com curativo. A biópsia de couro cabeludo é procedimento que pode apresentar como efeitos adversos dor local, sangramento local, hematoma. Os exames serão feitos no próprio Hospital

das Clínicas sem nenhum custo para os participantes do estudo e incluídos na investigação diagnóstica de rotina dos pacientes com suspeita clínica das doenças citadas.

Quais os possíveis riscos e desconfortos decorrentes da participação na pesquisa?

Ao participar da pesquisa, o paciente continuará seu seguimento habitual no ambulatório de tricologia. A pesquisa não acarreta em risco adicionais.

Quais são os benefícios do estudo?

O benefício do estudo para o paciente é a avaliação mais detalhada da intensidade de inflamação causada pelas doenças e o mapeamento fotográfico das imagens clínicas e da dermatoscopia. Além disso, o maior conhecimento sobre esta doença pode melhorar a assistência à saúde dos doentes.

Como será o acompanhamento e a assistência durante o estudo?

Quais são os direitos dos participantes?

Os pacientes continuarão a ser acompanhados como sempre no ambulatório da tricologia. Todos os participantes do estudo terão acesso aos resultados de seus exames no momento em que quiserem e com as explicações necessárias para seu entendimento. Os pacientes podem em qualquer momento não concordar em fazer qualquer exame eventualmente pedido.

É garantido aos participantes a liberdade de recusar-se ou retirar o seu consentimento e deixar de participar do estudo a qualquer momento, sem penalização alguma, de sigilo e privacidade, e sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum deles. Os pesquisadores comprometem-se a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa. O material biológico (fragmento de pele) obtido para esta pesquisa será armazenado de acordo com a resolução 441/2011 e será pedido novo consentimento para caso de uso futuro. Toda pesquisa só será realizada com a aprovação do sistema CEPCONEP.

Os participantes terão o direito de manterem-se atualizados sobre os resultados parciais das pesquisas.

Há alguma despesa para o participante da pesquisa?

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 aceite participar da pesquisa, em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é o Prof Dr. Ricardo Romiti, que pode ser encontrado no endereço. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155, 5o. Andar, PAMB-Dermatologia CEP: 05403-000, Telefone (11) 2661-6398, e-mail dermatologia.ichc@hc.fm.usp.br. Também poderá entrar em contato com a pesquisadora Carolina Fechine, no mesmo endereço e telefone. 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; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Líquen plano pilar (LPP) e alopecia frontal fibrosante (AFF): Correlação dos achados clínicos e dermatoscópicos com o grau de inflamação do exame histopatológico.”

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Dr. Ricardo Romiti) ou pes-

soa (s) por ele delegada (s) (Dra. Carolina Fechine) 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 um via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante /representante legal

Data / /

Assinatura do responsável pelo estudo

Data / /

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 (.....).....

Apêndice B - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Líquen plano pilar (LPP) e alopecia frontal fibrosante (AFF): Correlação dos achados clínicos e dermatoscópicos com o grau de inflamação do exame histopatológico.

Pesquisador: RICARDO ROMITI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 63715417.8.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.228.692

Apresentação do Projeto:

Este projeto visa o estudo do liquem plano e sua correlação com alopecia frontal fibrosante

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar se a intensidade da atividade inflamatória, estimada pelo exame clínico e dermatoscópico, é suficiente para caracterizar doença ativa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco do projeto é baixo. O pesquisador esclarece que o diagnóstico deverá trazer benefícios quanto a orientação do tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Já descrito em parecer anterior.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os autores readequa o TCLE de acordo com as correções solicitadas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem necessidade de correções.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS no 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o

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: 3.228.692

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_838098.pdf	19/03/2019 19:48:42		Aceito
Outros	justificativa.pdf	19/03/2019 19:48:23	RICARDO ROMITI	Aceito
Outros	Justificativa_CEP.docx	11/03/2019 13:40:15	RICARDO ROMITI	Aceito
Outros	PENDENCIA_PARECER.docx	01/02/2019 19:10:52	RICARDO ROMITI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEcorrigido2.doc	01/02/2019 19:06:33	RICARDO ROMITI	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	10/01/2017 00:11:39	RICARDO ROMITI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA_LPP_e_AF_F.pdf	20/12/2016 13:15:32	RICARDO ROMITI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 27 de Março de 2019

Assinado por:
Joel Faintuch
(Coordenador(a))

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

ANEXOS

Anexo A - Fluxograma padronizado de avaliação e acompanhamento para alopecias cicatriciais - Universidade da Califórnia em São Francisco (2010)

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

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

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

Anexo B - Formulário de pesquisa de avaliação clínica e de dermatoscopia - “Líquen plano pilar (LPP) e alopecia frontal fibrosante (AFF): Correlação dos achados clínicos e dermatoscópicos com o grau de inflamação do exame histopatológico.”

FORMULÁRIO DE PESQUISA - AVALIAÇÃO CLÍNICA E DERMATOSCOPIA

“Líquen plano pilar (LPP) e alopecia frontal fibrosante (AFF)
Correlação dos achados clínicos e dermatoscópicos
com o grau de inflamação do exame histopatológico.”

Nome: _____ Registro: _____
Idade: _____ Início dos sintomas: _____ Fototipo: _____
Menopausa: _____
Diagnóstico: _____ Classificação (se AFF): _____
Alopecia em: o Supercílios o Cílios o Pelos do corpo
o Líquen pigmentoso o Hipocromia o Pápulas da face
o Eritema facial o Evidência vascular
Outros: _____

	Exame físico	Dermatoscopia	
Prurido			0=ausente 1=leve 2=moderado 3=intenso
Dor			
Ardor			
Eritema			
Eritema peripilar			
Descamação peripilar			
Progressão			0=igual 1=indeterminado 2=piora
Teste de tração			0=nenhum anágeno 1=qualquer anágeno
Pápulas perifoliculares			0=ausente 1=presente
Pústulas / Crostas			
Descamação difusa			
Telangiectasias			
Fios velos			
Pontos brancos			
LPPAI (índice)			

OBS:

Anexo C - Formulário de pesquisa de histologia - “Líquen plano pilar (LPP) e alopecia frontal fibrosante (AFF): Correlação dos achados clínicos e dermatoscópicos com o grau de inflamação do exame histopatológico.”

FORMULÁRIO DE PESQUISA - HISTOLOGIA

“Líquen plano pilar (LPP) e alopecia frontal fibrosante (AFF)
Correlação dos achados clínicos e dermatoscópicos
com o grau de inflamação do exame histopatológico.”

Nome/paciente: _____

Registro: _____ Lâmina: _____

Corte: _____

1. Intensidade da inflamação

a) Avaliação subjetiva (olho)

- ☐ Leve
☐ Moderada
☐ Intensa

b) Por campo

- ☐ 1+ (menor que meio campo de 400x)
☐ 2+ (de meio campo a 1 campo inteiro)
☐ 3+ (maior que 1 campo inteiro)

c) Fotografia histopatológico

- ☐ Cálculo de área:

d) Local do infiltrado inflamatório

- ☐ Infundíbulo
☐ Istmo
☐ Segmento inferior / Suprabulbar

2. Alterações histológicas

a) Epiderme

- ☐ Normal
☐ Alterada

b) Folículo

- ☐ Degeneração vacuolar de células da membrana basal
☐ Rolha córnea
☐ Hiperqueratose periostial
☐ Presença de apoptose
☐ Exocitose de linfócitos

c) Infiltrado

- | | | |
|--|-------|--|
| ☐ Perifolicular | _____ | ☐ Liquenóide |
| | _____ | ☐ Rechaçado por fibrose |
| ☐ Perivascular | _____ | |
| ☐ Tipo celular | _____ | ☐ Linfohistiocitário |
| | _____ | ☐ Plasmocitário |

d) Fibrose

- ☐ Com mucina
☐ Eosinofílica (concêntrica)
☐ Tratos fibrosos

e) Congestão vascular

- ☐ Presente
☐ Ausente

