

# Dermatologia & Cosmiatria

**Revista  
Brasileira de  
Medicina**

publicação do



GRUPO EDITORIAL MOREIRA JÚNIOR

Rua Henrique Martins, 493 - CEP 04504-000  
 Tel.: (011)3884-9911 - Fax: (011)3884-9993  
 São Paulo - SP - E-mail: [editora@moreirajr.com.br](mailto:editora@moreirajr.com.br)  
 Web site: [www.moreirajr.com.br](http://www.moreirajr.com.br)

**Diretor Presidente:** Américo Moreira Jr.

**Diretor Médico para Projetos de Educação Médica**
**Continuada:** Augusto Pimazoni Netto

**Gerente Comercial:** Maria Rachel Bellusci

**Diretor de Arte e Produção:** Victor F. Marcílio

**Jornalista responsável:**

Ivo Bosaja Simon (Mtb 10.743)

**Administração:** Paulo Sant'Anna

**Revisão:** Sônia Garcia

A Revista Brasileira de Medicina, ISSN 0034-7264, editada desde 1944, é publicada mensalmente (de jan/fev a dezembro) pela Moreira Jr. Editora Ltda. e destina-se a divulgar a investigação médica brasileira, por meio da publicação de artigos originais de estudos clínicos e experimentais, considerados de bom nível científico, realizados em nosso meio. Atuar como instrumento do Ensino continuado em Medicina, estimulando e promovendo a publicação de artigos de atualização e revisão sistemática e de metanálise, escritos por convite por especialistas reconhecidos. Atuar, por meio de cartas dirigidas ao Editor, como fórum para a documentação de experiências pessoais e debates de interesse médico-científico.

Os conceitos e opiniões emitidos nos artigos são de responsabilidade exclusiva dos autores e nas propagandas são de responsabilidade exclusiva dos anunciantes.

Todos os artigos publicados na Revista Brasileira de Medicina terão seus direitos resguardados pela Moreira Jr. Editora Ltda. e só poderão ser publicados, parcial ou integralmente, com autorização por escrito da Editora.

**Revista Brasileira de Medicina** está registrada na lei de imprensa sob nº 5.142 em 06/05/77 (3º Cartório de Registro de Títulos e Documentos). Censura Federal Nº 2.340 - P. 209/73.

Esta revista figura no INDEX MEDICUS LATINO AMERICANO (LILACS), Excerpta Medica, Periodica, SIIC-DATABASES, Ulrich's Periodicals Directory, Tropical Diseases Bulletin, La Prensa Medica Mundial, Bibliografia Brasileira de Medicina e Database Global Health.

**Editora Científica**
**Érica O. Monteiro**

Dermatologista. Departamento de Cosmiatria e Cirurgia, UNICCO, do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo.

**Conselho Científico**
**Carlos Roberto Antônio**

Professor do Setor de Cirurgia Dermatológica do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP).

**Denise Steiner**

Professora adjunta da Faculdade de Medicina de Jundiaí. Professora-chefe e coordenadora da Disciplina de Dermatologia de Mogi das Cruzes. Presidente da Comissão de Ensino da Sociedade Brasileira de Dermatologia.

**Ediléia Bagatin**

Dermatologista. Professora do Setor de Cosmiatria do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

**João Roberto Antônio**

Professor Emérito de Dermatologia da Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto - SP (FAMERP).

Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital de Base da FAMERP. Credenciado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia.

**Karime Marques Hassun**

Médica dermatologista do Setor de Cosmiatria do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

**Ricardo Limongi Fernandes**

Médico dermatologista pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Membro da Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Responsável pelo Ambulatório de Cosmiatria do Instituto de Cirurgia Plástica Santa Cruz, São Paulo, SP.

**Sérgio Talarico Filho**

Professor adjunto e chefe do setor de Cosmiatria do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

4 **Imagem e Dermatologia**

**Fotografia e a Dermatologia**

Photography and Dermatology

Érica de O. Monteiro

7 **Caso Clínico**

**Poroqueratose de Mibelli: uma condição que pode evoluir para neoplasia maligna**

Porokeratosis of Mibelli: as a keratotic disorder at risk for malignant transformation

Beatriz Dal Santo Francisco

Olukemi Adeolá Ribeiro Salamí

Rafael Bonamichi dos Santos

Maria Augusta Jorge

Heron Fernando de Sousa Gonzaga

10 **Contribuição Original**

**Avaliação dos efeitos da radiofrequência no tecido conjuntivo**

Evaluation of the radiofrequency effects on connective tissue

Goretti Freire de Carvalho

Joaquim J.T. de Mesquita Filho

Patrícia Froes Meyer

Oscar Ariel Ronzio

Josicleiber de Oliveira Medeiros

Monisa Martins Nóbrega

Priscila Arend Barichello

Waléria Cristina Miranda de Mendonça

Ariane de Souza Fernandes

Juliana Lima Cavalcante

Rodrigo Marcel V. da Silva

26 **Psicodermatologia**

**Efeitos dermatológicos da terapia com lítio - psoríase**

Dermatologic adverse effects of lithium - psoriasis

Ana Paula Lopes Carvalho

29 **Novidades na Pesquisa Nacional**

Érica de O. Monteiro



## Érica de O. Monteiro

Dermatologista colaboradora da Unidade de Cosmiatria, Cirurgia e Oncologia (UNICCO) do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

## *Photography and Dermatology*

Unitermos: fotografia digital, queimadura solar.

Uniterms: digital photography, sun burn.

## Resumo

*A Dermatologia é uma arte visual e os sinais cutâneos tem um importante papel na dermatologia geral e na dermatologia cosmética. Nesse contexto, a fotografia digital é uma ferramenta importante de na prática médica.*

## Introdução

A tecnologia digital promoveu grande popularização do registro fotográfico em diversas áreas médicas. Na dermatologia, pela grande relação das características morfológicas das lesões com o diagnóstico, é considerada especialidade com importante componente visual<sup>1,2</sup> e a fotografia dermatológica, ao contrário da fotografia artística, deve capturar elementos de realidade e verossimilhança, ou seja, que permitam o reconhecimento das lesões documentadas com fidelidade, em qualquer tempo<sup>1</sup>. Nesse contexto, surgem vários aparelhos capazes de, além da captura da imagem, utilizar a ajuda de programas de computadores que permitam avaliar com mais detalhes as lesões dermatológicas.

## O que a imagem da pele do paciente pode nos revelar

O Reveal<sup>3</sup> é uma ferramenta que permite fotografar o paciente, armazenar sua imagem e documentar a progressão dos tratamentos na evolução da pele do paciente.

Após colocar o paciente na posição padronizada pelo aparelho, o Reveal faz duas fotos consecutivas. A primeira fotografia é feita com um “flash” comum e mostra a imagem usual do paciente<sup>3</sup>. A segunda fotografia é feita sob luz polarizada que elimina a superfície de reflexão da pele. Isso faz com que seja possível ver detalhes da superfície da pele que muitas vezes podem não ser visíveis com o reflexo da luz<sup>3</sup>. Essa imagem é processada pelo software do aparelho Reveal que permite visualizar as imagens dos vasos da superfície da pele e das manchas marrons<sup>3</sup>.

Há quatro diferentes imagens que são obtidas com o Reveal<sup>3</sup>:

- **Standard** (padrão): A iluminação com “flash” comum mostrará a pele como ela aparece ao ser exposta a luz do dia. Podem-se visualizar características e coloração da superfície da pele. A iluminação padrão promove uma referên-

cia de comparação para os outros tipos de imagem;

- **Cross-polarized** (luz polarizada): a iluminação utilizada facilita a detecção dos detalhes da superfície da pele, eliminando-se o brilho e as reflexões, podendo ser analisadas pelo software do Reveal. O software Reveal RBX utilizará a imagem obtida pela luz polarizada para processar as imagens “em vermelho” e as “em marrom”;
- **Brown** (marrom): As lesões marrons são aquelas onde existe acúmulo de melanina, como hiperpigmentações, sardas, lentigos e melasma. Essa imagem é semelhante a que obtemos ao submeter a pele à visualização sob a luz da lâmpada de Wood;
- **Red areas** (áreas vermelhas): Podem representar várias condições da pele, como acne, processo inflamatório, rosácea, formações vasculares. A hemoglobina dos vasos sanguíneos da derme dá a coloração vermelha às estruturas que são visualizadas pelo software do Reveal. Os processos inflamatórios e o quadro de acne podem aparecer com o formato redondo, enquanto que as áreas com rosácea geralmente são difusas quando comparadas com a da acne e os vasos e telangiectasis geralmente são finos e formam uma rede ao interconectar-se com outras estruturas.

## Caso clínico

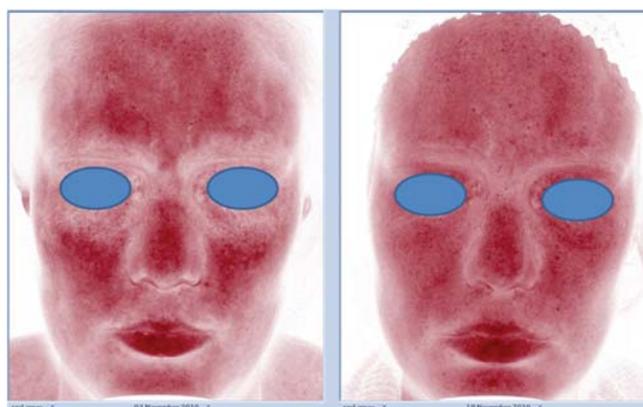
Paciente feminina 20 anos, branca, refere que sofreu queimadura solar no rosto, após exposição solar intensa ao ar livre, por cerca de quatro horas, sem fotoproteção adequada. Chegou ao consultório, após três dias da queimadura, sem tratamento específico e somente utilizando hidratante sem prescrição médica. Realizado exame clínico dermatológico, onde se constatou eritema difuso no rosto, principalmente nas regiões: frontal, malar direita e esquerda, dorso do nariz e mento. Paciente queixava também ardor e desconforto no rosto.

Realizada fotografia digital com o aparelho Reveal com iluminação comum e sob iluminação polarizada (Figuras 1, 2 e 3). As imagens da primeira consulta evidenciam eritema difuso (luz polarizada e sob análise do software Reveal RBX para avaliação do pigmento vermelho). O computador também ajuda na observação do fotodano crônico, pela presença de hiperpigmentações e efélides destacadas pelo programa que destaca a melanina. A paciente foi orientada para utilizar o anti-inflamatório tópico furoato de mometasona (Topison) duas vezes ao dia, até o retorno em duas semanas.

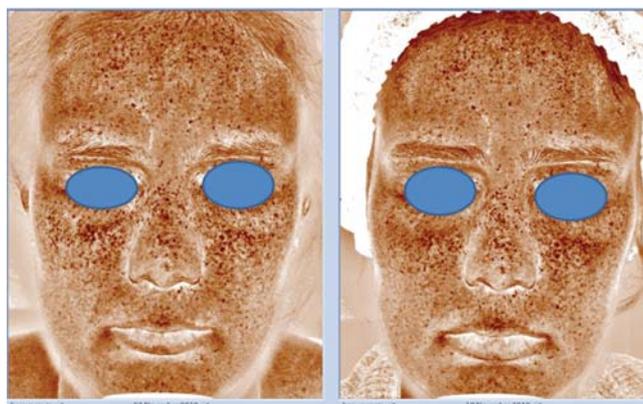
No retorno, observou remissão total do quadro eritematoso e melhora completa dos sintomas de dor e desconforto local. Realizada nova fotografia digital com o aparelho Reveal



**Figura 1** - À esquerda, paciente com eritema pós-queimadura solar por exposição aguda durante cerca de quatro horas, sem fotoproteção, três dias antes da consulta de 3 de novembro de 2010. A mesma paciente, à direita, com melhora do eritema após corticoterapia tópica por 15 dias. Ambas as fotografias são sob luz polarizada para minimizar o brilho da pele e facilitar a avaliação do eritema.



**Figura 2** - O software do aparelho fotográfico Reveal evidencia a presença de melanina na fotografia da direita, feita três dias pós-queimadura solar. O mesmo aparelho revela a grande melhora após o tratamento com corticosteroide tópico e com medidas fotoprotetoras 15 dias após a consulta, fotografia da direita.



**Figura 3** - O software do aparelho Reveal evidencia que não houve melhora da pigmentação melânica após o tratamento. Isso é esperado, pois o tratamento agudo da queimadura não objetivou tratar o dano actínico devido à exposição solar crônica.

com iluminação comum e sob iluminação polarizada (Figuras 1, 2 e 3).

## Discussão

O diagnóstico de queimadura solar é feito com a história médica e o exame clínico dermatológico do paciente. A fotografia não é necessária para o diagnóstico da queimadura, mas nesse caso foi um instrumento muito valioso no convencimento do paciente sobre o dano que o sol é capaz de produzir na pele e da importância da fotoproteção<sup>4</sup>. As imagens com iluminação comum e com a luz polarizada revelaram eritema importante na primeira consulta que ficou mais evidente na imagem obtida sob iluminação polarizada interpretada com o programa Reveal RBX para evidenciar a presença da hemoglobina. Na imagem que evidencia a hemoglobina observamos aumento da vascularização na face eritematosa.

Após o tratamento com corticosteroide tópico, o paciente retornou em duas semanas e foi novamente fotografada pelo Reveal. A imagem com iluminação comum e com a luz polarizada revelou ausência do eritema em comparação com a imagem da primeira consulta, a remissão do eritema ficou muito evidente na imagem obtida sob iluminação polarizada interpretada com o programa Reveal RBX para evidenciar a presença da hemoglobina. Nessa imagem que evidencia a hemoglobina, observamos diminuição importante da vascularização, comparada à imagem da primeira consulta.

## Considerações finais

O Reveal não é um aparelho para substituição da avaliação médica, nem fornece diagnóstico dermatológico. Embora a fotografia não seja necessária para o diagnóstico de quei-

## Summary

*Dermatology is a visual art, cutaneous signs have a significant role in dermatologic illnesses and cosmetic dermatology. In this context, digital photography is an important tool in practice management.*

madura solar o uso da tecnologia de fotografia digital e do software do Reveal representaram um instrumento dramático de convencimento do paciente sobre os danos causados pelo sol e da necessidade da utilização da fotoproteção<sup>4</sup> diária e nas atividades recreativas ao ar livre.

---

*A autora declara não haver conflito de interesses com o fabricante do aparelho Reveal. A autora declara realizar consultoria médica para o laboratório Libbs.*

## Referências bibliográficas

1. Miot HA, Paixão MP, Paschoal FM. Fundamentos da fotografia digital em Dermatologia. An. Bras. Dermatol. 2006 Mar [cited 2010 Nov 25]; 81(2):174-180.
2. Monteiro EO. A arte e a dermatologia cosmética. RBM v. 67 Edição Especial Dermatologia; 2010; 67:4-8.
3. Canfield, site do fabricante do equipamento Reveal: [http://www.canfieldsci.com/imaging\\_systems/facial\\_systems/Reveal\\_Imager/Reveal\\_FAQ.html](http://www.canfieldsci.com/imaging_systems/facial_systems/Reveal_Imager/Reveal_FAQ.html) Acessado em 24/11/2010.
4. Monteiro EO. Filtros solares e fotoproteção. RBM Especial Dermatologia e Cosmiatria 2010; 67:5-18.



## caso clínico

Beatriz Dal Santo  
Francisco<sup>1</sup>

Olukemi Adeolá Ribeiro  
Salamí<sup>1</sup>

Rafael Bonamichi dos  
Santos<sup>1</sup>

Maria Augusta Jorge<sup>2</sup>

Heron Fernando de Sousa  
Gonzaga<sup>3</sup>

# Poroqueratose de Mibelli: uma condição que pode evoluir para neoplasia maligna

## *Porokeratosis of Mibelli: as a keratotic disorder at risk for malignant transformation*

Unitermos: poroqueratose, Dermatologia.

Uniterms: Porokeratosis, Dermatology.

## Resumo

*A poroqueratose de Mibelli é uma dermatose rara, autossômica dominante, evidenciada como um distúrbio queratósico com risco de transformação maligna. O paciente geralmente procura o médico em virtude das alterações cutâneas caracterizadas como um aspecto estético desfavorável.*

## Introdução

A poroqueratose de Mibelli (PM) se caracteriza por ser uma doença crônica progressiva rara, autossômica dominante com diferenciação epidérmica em combinação com paraqueratose. Apresenta aspecto irregular, podendo ocorrer espontaneamente e provocando alterações cutâneas. O aspecto estético des-

favorável é uma das principais manifestações da doença. Por esta razão, o paciente geralmente procura o atendimento médico, entretanto há risco de evolução para malignidade, principalmente nas cinco primeiras décadas<sup>1,2</sup>.

Neste trabalho, apresenta-se uma revisão de literatura sobre esta dermatose evidenciando aspectos históricos, epidemiológicos, clínicos, risco de transformação maligna e terapêuticos.

## Revisão de literatura

### Aspectos históricos

Foi descrita pela primeira vez em 1885, como “Dermatose Ictiosiforme Histris e Linear”, por Majochi, em Parma, Itália, e em 1893, por Mibelli, ao examinar o mesmo paciente, designado-se como poroceratose<sup>3,4</sup>.

No mesmo ano, Respighi descreveu mais um caso de PM, e em 1897 Gilchrist nos EUA apresentou um trabalho que

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Universidade de Marília - Marília SP.

2. Doutora em Genética pela UFSCar e docente da Disciplina de Genética e Evolução do Departamento de Educação Especial da Faculdade de Filosofia e Ciências do Campus de Marília - UNESP - Marília - SP.

3. Doutor em Dermatologia pela Escola Paulista de Medicina / UNIFESP. Responsável pela Disciplina de Dermatologia da Universidade de Marília e docente do Departamento de Educação Especial da Faculdade de Filosofia e Ciências do Campus de Marília - UNESP - Marília - SP.

Endereço para a correspondência: Prof. dr. Heron Fernando de Sousa Gonzaga. Av. Rio Branco, 1132, Sala 122 - Bairro Salgado Filho - CEP 17.502-000 - Marília - SP - E-mail: herongonzaga@terra.com.br

estabeleceu a origem genética da dermatose em virtude do acometimento de vários membros da mesma família<sup>5</sup>.

### Epidemiologia

A maior prevalência da doença foi no sexo masculino. Para Heras et al.<sup>6</sup>, a relação sexo masculino/feminino chega a 3:1 com maior frequência na raça branca. Acomete mulheres na faixa etária de 20 a 40 anos, podendo ocorrer concomitantemente a queratose actínica. Por isso um dos possíveis fatores agravantes pode ser à exposição solar.

Não foi descrita a prevalência da doença na população.

*Alguns autores relataram possíveis fatores desencadeantes do aparecimento da porokeratose de Mibelli, como parasitas que poderiam agir nas células de Malpighi, com conseqüente alteração na cornificação, bem como alterações inflamatórias, genéticas, traumas ou infecção, hipofunção tireoidiana, déficit de vitamina A, nervosa e névica.*

### Etiopatogenia

Alguns autores relataram possíveis fatores desencadeantes do aparecimento da PM, como parasitas que poderiam agir nas células de Malpighi, com conseqüente alteração na cornificação, bem como alterações inflamatórias<sup>7</sup>, genéticas, traumas ou infecção<sup>8</sup>, hipofunção tireoidiana, déficit de vitamina A<sup>9</sup>, nervosa e névica<sup>10</sup>. Sendo descrita como autossômica dominante desde 1893, atualmente é considerada uma doença com base genética, no entanto cuja patogênese permanece desconhecida<sup>11,12</sup>.

### Quadro clínico

As manifestações clínicas são representadas por lesões em forma de placas ásperas, anulares, circundadas por mar-

gem queratósica elevada, denominada lamela corneide, isoladas ou coalescentes, que eventualmente podem se apresentar enrugadas. Podem ser hiperplásicas, hiperpigmentadas ou hipopigmentadas, verrucosas, eritematosas e com zonas de depressão folicular. A região central é frequentemente atrófica, mas pode ser hiperqueratósica. As regiões com maior exposição solar são mais acometidas como os membros, preferencialmente dorso das mãos e pés, mas outras regiões são afetadas como tronco, face, genitália e mucosa oral, representando uma tendência a disseminação centrífuga. Pode apresentar progressão e regressão espontânea sem um fator determinante específico e, conseqüentemente, ocasionar cicatrizes levemente atróficas<sup>1,2,6,12</sup>.

### Evolução

Estudos demonstram que o risco de transformação maligna ocorre em virtude da presença do gene p53 que atua como um possível mediador do processo carcinogênico, acometendo com maior frequência as lesões de aspecto linear localizadas em membros inferiores. Há também um elevado potencial de malignidade na presença de instabilidade cromossômica demonstrada em cultura de fibroblastos em pacientes com PM<sup>4,7,8,12</sup>.

O carcinoma de células escamosas se apresenta como o tumor associado mais comum. Também é descrita associação com doença de Bowen e o carcinoma basocelular. As lesões quiescentes podem se tornar ativas mediante imunodepressão<sup>4,5</sup>.

### Diagnóstico

O diagnóstico é feito através do exame clínico pela análise das lesões, pela história do paciente relatando como apareceram, a precocidade e se tem caso semelhante na família, e através de um exame histopatológico com a presença de lamelas corneides como fator patognomônico<sup>1,2</sup>.

### Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial pode ser feito principalmente com psoríase em virtude da semelhança com a lesão central. Também com melanoma, doença de Bowen e carcinoma espinocelular, sendo importante a dermatoscopia. Outros diagnósticos diferenciais menos comuns como líquen estriado, líquen anular, líquen escleroso e atrófico, verrugas planas, lesões palmo-plantares, tuberculose verrucosa, nevus comedônico, nevus epidérmico linear verrucoso, pitiríase rubra pilar, acroceratose verruciforme, xerose, lentigos, elastose perfurante serpigínoza, psoríase linear, doença de Darier, esclerodermia linear, queratose actínica, queratose seborréica, lúpus eritematoso, epitelioma basocelular, poroceratose écrina ostial, nevus dérmico ductal<sup>13-17</sup>.

## Tratamento

O tratamento está indicado devido às alterações estéticas e a necessidade de excisão das lesões pré ou neoplásicas. Pode ser classificado como tópico, sistêmico, cirúrgico e radioterápico. A resposta aos diversos tratamentos é variada e geralmente temporária, sendo frequentes as recidivas. Os recursos tópicos disponíveis são ceratolíticos, retinoides, corticoides, como solução, creme ou pomada. Os mais usados são o ácido retinóico e o imiquimod. Os medicamentos sistêmicos são os retinoides como a isotretinoína e o etretinato, sendo muito utilizado com sucesso em formas severas, a vitamina A. Os procedimentos cirúrgicos, geralmente utilizados em lesões localizadas são crioterapia, laser de CO<sub>2</sub>, shaving e curetagem, eletrocoagulação, dermoabrasão superficial, excisão cirúrgica completa, neve carbônica. A cirurgia excisional, o uso de protetor solar, a proibição de irradiação e o uso de esteroides intralesionais podem reduzir o risco de neoplasias. Em casos de lesões extensas e difusas, o procedimento cirúrgico apresenta limitações em virtude da ocorrência de problemas cosméticos e técnicos, principalmente em lesões localizadas em regiões de mãos e pés<sup>1,13,14,16,18,19</sup>.

## Conclusão

A revisão da literatura evidenciou que o prejuízo estético da PM é o principal motivo que faz com que o paciente procure o médico, sendo muito mais frequente que o risco de transformação maligna. A população masculina é a mais acometida e o principal diagnóstico diferencial é feito com psoríase em virtude da semelhança do aspecto das lesões.

Constatou-se que apesar de não ser possível preveni-la devido ao seu caráter genético, é viável reduzir suas complicações evitando exposição aos raios solares e terapias imunossupressoras, além da realização do diagnóstico precoce com o tratamento adequado.

## Referências bibliográficas

1. Sampaio, S.A.P.; Rivitti, E.A. Dermatologia. 2. ed. São Paulo, Artes Médicas; 2007. p.1044-5.
2. Lopez, A.C. Dermatoses pré-cancerosas com baixo nível de transformação maligna. Tumores benignos, pseudocânceres e genodermatose.

## Summary

*The porokeratosis of Mibelli is a rare dermatosis, autosomal dominant, highlighted as a keratotic disorder at risk for malignant transformation. The patient usually seeks the doctor because of skin changes characterized as an aesthetically unfavorable.*

3. Chernosky, M.E.; Rapini, R.P. Squamous cell carcinoma in lesions of disseminated superficial actinic porokeratosis: a report of two cases. Arch Derm, 1986; 122 (8): 853-854.
4. Herrera. R.P.; Mendonça. I.R.D.S.M.; Azulay. R. Poroceratose de Mibelli - Revisão bibliográfica e relato de um caso clínico com forma verrucosa. An. Bras. Dermatol., 1992; 67(4): 155-158.
5. Barnett JH et al. Linear porokeratosis: treatment with the carbon dioxide laser. J. Am. Acad. Dermatol., 1986; 14: 902-904.
6. Heras C.; Mantovani K.; Martelotte M.; Rabay F.; Campana M. Poroqueratose de Mibelli. An. Bras. Dermatol. 2005; 80(Supl 2):S137.
7. Rocha G.L. Poroqueratose de Mibelli. An. Bras. Dermatol., 1965; 40(1): 100-101.
8. Lorenz G.E.; Ritter S.E. Linear porokeratosis: a case report and review of the literature. Cutis, Cutaneous Medicine for the Practitioner, 2008; 81(6):479-83.
9. Acton H.W. Poroqueratosis; its causation and treatment. Indiana J.M. Research, 1927; 15: 349.
10. Truffi M. Sur un cas de porokeratose systématisée. Ann Derm Syph, 1905; 6: 521.
11. Mibelli V. Contributo allo studio delta hipercheratosi dei canali sudoriferi (porokeratosis). Giorn. Ital. Mal. Vener., 1893; 28: 313.
12. Zhang Z.H. et al. Gene expression profiling of porokeratosis. J. Cutan. Pathol, 2008; 35(1):1098-62.
13. Sotillo I.; Rodriguez. Poroqueratosis de Mibelli lineal. Gaceta Dermatol, 1982; 3 (1): 73-76.
14. Blanco M.F.; Mazzini M.A. Poroqueratose de Mibelli. Clínica Dermat Sifil. Buenos Aires. 1956; 359-361.
15. Fitzpatrick T.B. et al. - Dermatologia en Medicines General. Panamericana 2º Ed. Buenos Aires, 1980; 350.
16. Starita C. et al. - Poroqueratosis di Mibelli associata a sclerodermia a placche. Chron Derm, 1983; 14(1): 88-91.
17. De Simone C.; Paradise A.; Massi G.; et al. Giant verrucous porokeratosis of Mibelli mimicking psoriasis in a paciente with psoriasis. J. Am. Acad. Dermatol. 2007; 57(4):665.
18. Respighi E. Di una singolare ipercheratosi. Giorn. Ital. Mal. Vener. Pelts., 1896; 2.
19. Macdonald S.G. et al. Poroqueratosis (Mibelli): treatment with topical 5-fluoroucil. J. Am. Acad. Dermatol. 1983; 8(1):107-10.



contribuição  
original

Goretti Freire de Carvalho<sup>1</sup>

Joaquim J.T. de Mesquita  
Filho<sup>2</sup>

Patrícia Froes Meyer<sup>3</sup>

Oscar Ariel Ronzio<sup>4</sup>

Josicleiber de Oliveira  
Medeiros<sup>5</sup>

Monisa Martins Nóbrega<sup>6</sup>

Priscila Arend Barichello<sup>7</sup>

Waléria Cristina Miranda de  
Mendonça<sup>7</sup>

Ariane de Souza  
Fernandes<sup>7</sup>

Juliana Lima Cavalcante<sup>7</sup>

Rodrigo Marcel V. da Silva<sup>1</sup>

# Avaliação dos efeitos da radiofrequência no tecido conjuntivo

*Evaluation of the radiofrequency effects on  
connective tissue*

Unitermos: radiofrequência, neocolagêneses, neoelastogêneses.  
Uniterms: radiofrequency, neocollagenesis, Neoclastogenesis.

## Resumo

A radiofrequência é um tipo de corrente de alta frequência que gera calor por conversão, atingindo profundamente as camadas tissulares promovendo a oxigenação, nutrição e vasodilatação dos tecidos. Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da radiofrequência no tecido colágeno de ratos. Trata-se de uma pesquisa experimental, tendo como amostra 20 ratos pesando entre 250 g e 300 g, de ambos os sexos, da linhagem Wistar (Rattos noruegicos albinus). Os animais foram divididos em cinco grupos com três aplicações de radiofrequência em dias alternados e sacrifício em períodos distintos a contar após a última aplicação de cada grupo, da seguinte forma: grupo-controle (n=4) não sofreu aplicação de radiofrequência e teve sacrifício em 21 dias; grupo II (n=4), com sacrifício em 24 horas; grupo III (n=4), com sacrifício em sete dias; grupo IV (n=4) com sacrifício em 15 dias; e grupo V (n=4) com sacrifício em 21 dias. Utilizou-se a radiofrequência com frequência de 0,5 MHz em uma área de 5cm<sup>2</sup> do dorso do animal por um tempo de dois minutos após atingir a temperatura superficial da pele de 37°C. Os dados demonstraram que até sete dias após as aplicações o colágeno sofreu modificações tornando-se mais denso, com presença de neocolagêneses, porém após 15 dias não ocorreram mais evidências importantes na formação neocolágena, mas foi detectada a neoelastogêneses, que também

1. Médica patologista. Doutora em Patologia pela Universidade de Botucatu - SP.

2. Dermatologista pela UFRJ. Cirurgião Dermatológico pela Fu-ABC. Cirurgião geral pelo HMMC-RJ. Chefe e professor do Setor de Cirurgia Dermatológica do Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (SCM/RJ).

3. Fisioterapeuta. Docente da Universidade Potiguar e Doutora em ciências da saúde pela UFRN

4. Mestre e docente da Universidade de Buenos Aires - Argentina.

5. Especialista em Fisioterapia e Docente da Universidade Potiguar.

6. Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Potiguar.

7. Acadêmicos do curso de Fisioterapia da Universidade Potiguar.

Trabalho realizado na Universidade Potiguar, Natal, RN.

Endereço para correspondência: Joaquim J. T. Mesquita Filho - Rua General Venâncio Flores, 481 apto. 204 - Leblon - CEP 22441-090 - Rio de Janeiro - Brasil - Tels.: (21) 3150-2715 e (21) 9987-1588.

esteve presente na análise de 21 dias. A quantidade de novas fibras elásticas foi maior significativamente ( $p=0,0002$ ) após análise estatística quando comparada ao grupo-controle. Sugere-se uma frequência de tratamento de no mínimo sete dias e que há permanência de efeitos da radiofrequência no tecido colágeno até 15 dias.

## Introdução

A aparência tem preocupado o homem desde a antiguidade levando a práticas cosméticas e cirúrgicas que exploram a vaidade. A pele é o órgão mais evidente do corpo humano, tornando-se um marcador real da idade cronológica e importante para o psiquismo do indivíduo, pois o envelhecimento é um processo dinâmico e imutável que atinge todos os sistemas do organismo levando a alterações cutâneas provocadas pelo tempo atingindo dimensões mais abrangentes que a simples coloração, textura e elasticidade<sup>1,2</sup>.

O envelhecimento é um fenômeno fisiológico que afeta qualquer tipo de tecido e o tecido colágeno, componente fundamental do tecido conjuntivo, se torna gradualmente mais rígido com a idade. A elastina, outro componente do mesmo tecido, vai perdendo a sua elasticidade natural devido à redução do número de fibras elásticas e de outros componentes do tecido conjuntivo. O declínio das funções do tecido conjuntivo faz com que as camadas de gordura sob a pele não consigam se manter uniforme e a degeneração das fibras elásticas, aliada a diminuição da velocidade de troca de oxigenação dos tecidos, provoca desidratação da pele tendo como resultados o surgimento das ríides cutâneas<sup>3</sup>.

Com o avançar da idade, de acordo com Borges (2006), as rugas são produzidas de forma progressiva em virtude de uma depressão da junção dermoepidérmica, que pouco a pouco perde sua ancoragem e sua adesão com as fibras elásticas da derme superficial que faz uma subtensão na rede das fibras colágenas. As cadeias que constituem a tripla hélice de colágeno variam na sequência de aminoácidos e no modo pelo qual eles se combinam, dando origem a mais de 16 tipos de colágenos. Os colágenos são classificados com algarismos romanos com base na cronologia da sua descoberta e os tipos I e IV são os mais abundantes<sup>4</sup>.

A Dermatologia moderna disponibiliza recursos que buscam o rejuvenescimento corporal e facial. Entre estes recursos estão a eletroterapia com correntes excitomotoras, ionização e eletrolifting; a fototerapia com LASER, LEDs, luz pulsada e campos eletromagnéticos como a eletroporação e a radiofrequência<sup>5,6,7</sup>.

A radiofrequência, nos últimos anos, tem sido utilizada no mundo inteiro, sendo incorporada pela Medicina na modali-

dade ablativa para o tratamento de tumores cancerígenos e dor crônica<sup>2,8-10</sup>

A radiofrequência é uma radiação no espectro eletromagnético que gera calor compreendida entre 30 KHz e 300 MHz. Esse tipo de calor alcança os tecidos mais profundos gerando energia e forte calor sobre as camadas mais profundas da pele, mantendo a superfície resfriada e protegida, ocasionando a contração das fibras colágenas existentes e estimulando a formação de novas fibras, tornando-as mais eficientes na sustentação da pele<sup>11</sup>.

A radiofrequência é indicada em todos os processos degenerativos que impliquem na diminuição ou retardo do metabolismo, irrigação e nutrição, sendo em geral em patologias crônicas. Também é indicado por provocar aumento da vasodilatação e irrigação abaixo da zona tratada, além da oxigenação e nutrição dos tecidos<sup>12</sup>.

Os efeitos térmicos da radiofrequência provocam a desnaturação do colágeno promovendo imediata e efetiva contração de suas fibras, ativando fibroblastos ocorrendo a neocolagenização alterada em diâmetro, espessura e periodicidade, levando a reorganização das fibras colágenas e subsequente remodelamento do tecido<sup>13</sup>.

Portanto, o efeito da radiofrequência no tecido colágeno é bastante estudado e apresenta boa fundamentação científica, mas infelizmente há questionamentos a respeito do tempo de ação e permanência destes efeitos no tecido cutâneo, pois estudos realizados por Alster e Tanzi (2004) e Fernandes et. al. (2009) se limita a análises após 24 horas de aplicação.

O propósito desse estudo foi analisar a eficácia da radiofrequência quanto aos efeitos e a duração de sua ação após um período do término das aplicações no tecido colágeno de ratos da linhagem *Wistar (Rattos norvegicos albinus)*, determinando uma temperatura adequada e frequência das aplicações que possibilitem obter resultados satisfatórios, buscando uma comprovação histológica da eficácia da aplicação da radiofrequência no tecido colágeno e a formação de fibras neocolágenas e possíveis alterações na estrutura e organização das mesmas e o período de duração desses efeitos.

Este estudo visa estimular a área da fisioterapia aplicada ao envelhecimento cutâneo, fortalecendo sua cientificidade, mas para tal tornou-se necessário uma maior investigação sobre outras doses – temperatura e frequência das aplicações e sobre a presença de resultados tardios.

## Processo de envelhecimento e suas consequências no tecido conjuntivo

As fibras de colágeno são predominantes do tecido conjuntivo, sendo constituídas por uma escleroproteína denomina-

da colágeno. O colágeno é uma proteína abundante no corpo do ser humano, representando 30% do total das proteínas deste, e tem como função fornecer resistência e integridade estrutural a diversos tecidos. O processo de envelhecimento ocorre de forma gradual, tornando dessa forma o colágeno gradualmente mais rígido, e a elastina, vai perdendo a sua elasticidade natural devido à diminuição na quantidade das suas fibras<sup>3</sup>.

De acordo com Kede e Sabatovich (2004), a preocupação com o envelhecimento vem mobilizando o homem na busca constante do rejuvenescimento através do uso de cosméticos e cirurgias plásticas revelando as dificuldades que os indivíduos possuem em aceitar o seu envelhecer como um processo natural do ciclo de vida.

O processo de envelhecimento cutâneo ocorre por dois fatores predisponentes, sendo um intrínseco e o outro extrínseco. O fator intrínseco se relaciona com a idade do indivíduo e sua genética, enquanto que o fator extrínseco corresponde a ação sobre a pele de agentes externos como exposição solar, agentes químicos e tabagismo. Clinicamente, o envelhecimento intrínseco se expressa como uma pele alíptica, enrugada, flácida e com apresentação de algumas neoplasias benignas. Histologicamente ocorre redução da espessura da epiderme, atipia nuclear ocasional, diminuição ou aumento do número de melanócitos e das células de Langerhans, que são as células efetoras do sistema imune da pele<sup>14</sup>.

Segundo os mesmos autores, a exposição aos raios ultravioleta (UV) ocasiona o envelhecimento extrínseco cutâneo, caracterizando o fotoenvelhecimento. Por haver uma penetração maior, atingindo camadas tissulares mais profundas, interagindo tanto com queratinócitos da epiderme quanto com os fibroblastos dérmicos, o raio UV do tipo A (UVA) é o principal responsável pelo fotoenvelhecimento. Porém, o raio UV do tipo B (UVB) é mais absorvido na epiderme, sendo o responsável pelo bronzeamento, queimadura solar e pele fotocarcinogênese. Enquanto as alterações da pele no envelhecimento intrínseco são sutis com presença de flacidez, rugas finas e palidez cutânea, a pele fotoenvelhecida caracteriza-se pela espessura aumentada, rugas proeminentes, alterações discrômicas, telangiectasias, queratoses actínicas além de uma variedade de lesões elementares benignas, pré-malignas e neoplásicas. Há substituição das fibras colágenas maduras por colágeno com aparência basofílicas, formando um material constituído de elastina degradada e proteínas microfibrilares ligadas à fibronectina, uma glicoproteína da matriz dérmica.

### **Tratamento de rejuvenescimento**

Existem diversas técnicas que possuem finalidades positivas no tratamento do rejuvenescimento cutâneo, entre elas destacam-se as mais utilizadas atualmente.

As correntes excitomotoras são importantes coadjuvantes no tratamento da flacidez muscular. Essa modalidade terapêutica tem por objetivo propiciar o fortalecimento e/ou hipertrofia muscular, bem como o aumento da circulação sanguínea e linfática, melhorando assim o trofismo dos tecidos<sup>13</sup>.

A corrente galvânica associada a drogas despolimerizantes promove a iontoforese que consiste em penetrar no organismo substâncias farmacológicas ionizáveis através do revestimento cutâneo por meio de uma corrente unidirecional que possui propriedades polares iontoforéticas<sup>13</sup>.

A Luz Intensa Pulsada trata-se de uma tecnologia de luz não ablativa. Essa luz gera um aquecimento na pele que permite corrigir diversas lesões pigmentadas faciais e corporais atingindo alvos como a melanina, vasos sanguíneos e estimulando a produção de neocolágeno por fibroblastos dérmicos. Consiste em uma renovação tissular através de Luz filtrada intensa, não coerente, baseado no princípio da fototermólise seletiva, onde atua em vários cromóforos, células que possuem afinidade com a luz, dissipando a energia. É indicado principalmente na correção de rugas, flacidez e manchas<sup>15,16</sup>.

Luz de diodo (LEDs) terapia de baixa intensidade que consiste no mecanismo de fotomodulação, com emissão de comprimento de onda (azul, vermelha, verde e amarelo), que sofre absorção da luz por meio molecular do tecido, juntamente com a laserterapia de baixa potência têm mostrado resultados satisfatórios no fotorejuvenescimento, através da fotobioestimulação ocorre o incremento da síntese de colágeno, proporcionando resultados importantes na melhoria da textura da pele, de redução das rugas e aparência da pele<sup>17-19</sup>.

A eletroporação designa de pulsos curtos (microsegundos e milissegundos) de alta voltagem, que ultrapassam a barreira da membrana celular, promovendo um rearranjo estrutural desta membrana e tornando-a altamente permeável a moléculas exógenas presentes no meio externo. Consiste em um método não invasivo que permite a permeação de princípios ativos, que tratam o envelhecimento facial, e fármacos, pois através de cargas elétricas e ondas eletromagnéticas é capaz de introduzir substâncias por um mecanismo de eletropermeabilidade da membrana celular, sem os riscos a ionização. Outro recurso eletromagnético é a radiofrequência que apresenta efeitos térmicos e através deles pode modificar o colágeno<sup>20,21</sup>.

### **Radiofrequência**

A radiofrequência é uma onda eletromagnética que gera calor por conversão, compreendida entre 30 KHz e 300 MHz, sendo a frequência mais utilizada entre 0,5 a 1,5 MHz. As correntes que se encontram abaixo do 3.000 Hertz (Hz) são empregadas na eletroestimulação e eletroanalgesia, em con-

trpartida a radiofrequência é utilizada na dermatologia para geração de calor por conversão. A conversão se refere à passagem da radiofrequência com comprimento de onda métrica e centimétrica pelo tecido do indivíduo que se converte em outra radiação, calor, cujo comprimento de onda está na ordem nanômetro<sup>22</sup>.

A Radiofrequência aplica sua energia através de dois eletrodos. Um deles, chamado eletrodo ativo, que provoca grande densidade de corrente provocando efeitos térmicos localizados nos tecidos, causando a estimulação tecidual como produção do colágeno, retração dos septos fibrosos, relaxamento muscular e analgesia. O outro eletrodo, chamado de eletrodo passivo que é consiste em uma placa condutiva de grande contato que fecha o circuito da corrente fazendo com que a energia retorne ao paciente<sup>13,23,36</sup>.

Segundo Low e Reed (2001) e Ronzio (2009) a passagem de uma radiofrequência pelo tecido pode produzir uma série de fenômenos que derivam do aumento de temperatura, estes são três: vibração iônica: os íons estão presentes em todos os tecidos, ao serem submetidos a uma radiofrequência vibram à frequência da mesma gerando fricção e colisão entre os tecidos adjacentes produzindo um aumento de temperatura, esta é a forma mais eficiente de transformar energia elétrica em calor; rotação das moléculas dipolares: nosso corpo é composto em grande parte por água, apesar de a sua molécula ser eletricamente neutra em sua totalidade, na sua parte final atrai cargas opostas que convertem em um dipolo, produzindo uma colisão entre os tecidos adjacentes. Este mecanismo tem menor efetividade de conversão térmica que o anterior citado; distorção molecular: sucede nas moléculas e átomos eletricamente neutros e seus movimentos serão nulos, pois não possuem carga elétrica, isto gerará uma conversão mínima de energia elétrica em calor.

A energia penetra em nível celular em epiderme, derme e hipoderme e alcança inclusive as células musculares. Quando passa pelos tecidos, a corrente gera uma ligeira fricção ou resistência dos tecidos com passagem da radiofrequência, produzindo uma elevação térmica da temperatura tissular. No momento que o organismo detecta uma maior temperatura que o fisiológico, aumenta a vasodilatação com abertura dos capilares, o que melhora o trofismo tissular, a reabsorção dos líquidos intercelulares excessivos e o aumento da circulação. Com isso, ocorre um ganho nutricional de oxigênio, nutrientes e oligoelementos para o tecido, influenciado pela radiofrequência, com uma melhora no sistema de drenagem dos resíduos celulares (toxinas e radicais livres). Estes efeitos proporcionam a possibilidade de fortalecer a qualidade dos adipócitos, provocando lipólise homeostática e produção de fibras elásticas de melhor qualidade, atuando nos fibroblastos e em outras células<sup>25</sup>.

De acordo com Araújo e Velasco (2006), quanto maior a frequência menor o comprimento de onda e maior a capacidade de gerar bioefeitos em condições naturais. Nessa condição, a radiofrequência não costuma apresentar efeitos biológicos, mas quando concentrada e aplicada a áreas restritas, produz ablação tecidual termogênica empregadas em terapias de tumores, por exemplo: mamários, prostáticos e hepáticos.

Os efeitos biológicos da radiofrequência constituem no aumento da circulação arterial, vasodilatação, melhorando assim a oxigenação e a acidez dos tecidos; aumento da drenagem venosa, aumentando a reabsorção de catabólitos e diminuindo edemas nas áreas com processos inflamatórios; aumento da permeabilidade da membrana celular, permitindo uma melhor transferência de metabólitos através desta; estimulação do sistema imunológico e diminuição dos radicais livres<sup>28</sup>.

O efeito Joule é o principal efeito térmico da radiofrequência ao atravessar o organismo efetuando a produção de calor. Do efeito térmico ocorre outro efeito que é a vasodilatação periférica local. Devido ao calor gerado, consegue-se um aumento do fluxo sanguíneo e, portanto se produz uma melhora do trofismo, da oxigenação e do metabolismo celular<sup>13,36</sup>.

De acordo com Borges (2010), a vasodilatação e a hiperemia surgem como consequência do efeito térmico, em que a vasodilatação promove um aumento da circulação periférica local, gerando a hiperemia na pele. Assim como no efeito térmico, a hiperemia apenas ocorre com o uso de intensidade alta, por um tempo maior de aplicação, portanto este efeito não é verificado. A oxigenação celular está ligada à vasodilatação e ao consequente aumento do fluxo sanguíneo, aumentando desta forma, o aporte de oxigênio por intermédio da corrente sanguínea.

A radiofrequência é aplicada com êxito em tratamentos da pele na flacidez facial e remodelador corporal. Também atua no fibroedema gelóide e seu efeito reafirmante tem aplicação destacada em mamas. Têm-se demonstrado sua eficácia na redução da “pele de laranja”, nos tratamentos pós-lipoaspiração, rugas, cicatrizes etc. Também é recomendado nos tratamentos de queda excessiva ou alopecia, olheiras, adiposidades, estrias, flacidez, rugas, manchas e fibroses<sup>26</sup>.

É contraindicado o uso da radiofrequência em indivíduos com transtorno de sensibilidade, com o uso de metais intra-orgânicos, osteossínteses, implantes elétricos, marca-passo, sobre glândulas que provoquem aumento de hormônio, grávidas, em focos infecciosos, pacientes que estejam ingerindo vasodilatadores ou anticoagulante, hemofílicos e em indivíduos com processos febris. É recomendado não aplicar simultaneamente com outros aparelhos de eletroterapia e também

retirar correntes, aparelhos eletrônicos e elementos metálicos de perto do aparelho<sup>12,27,28</sup>.

### Atuação da radiofrequência no tecido colágeno

Na Medicina a radiofrequência é utilizada no tratamento da flacidez da pele do rosto, do pescoço e das mãos, que é um dos maiores problemas causados pelo envelhecimento. Ela atua na camada profunda da pele, modelando fibras de colágeno e amenizando as rugas da face. Esta cadeia de processos provoca o recondicionamento da pele, melhorando a elasticidade da mesma e a força tensora dos tecidos compostos por colágeno, com produção de novas fibras de melhor qualidade, gerando melhora da flacidez tanto corporal como facial<sup>29,30</sup>.

A dermatologia utiliza a radiofrequência de forma não ablativa, promovendo o aumento da elasticidade de tecidos ricos em colágeno, pois aumentos leves de temperatura, a partir de 5° a 6°C da temperatura da pele, aumenta a extensibilidade e reduz a densidade do colágeno, melhorando patologias como o fibroedema geloide e fibroses pós-cirurgia plástica, entretanto, aumentos maiores de temperatura e manutenção em 40°C durante todo o período de aplicação diminuem a extensibilidade e aumenta a densidade do colágeno, conseguindo assim melhorar a flacidez da pele, promovendo a diminuição da elasticidade em tecidos ricos em colágeno. Este efeito é denominado *lifting* pela radiofrequência<sup>31</sup>.

De acordo com Low e Reed (2001) e Del Pino et al. (2006), o colágeno liquefaz a temperaturas acima de 50°C, e que com temperaturas dentro de uma faixa terapêutica aplicável entre 40° e 45°C, a extensibilidade do tecido colagenoso aumenta. Isso ocorre apenas se o tecido for simultaneamente alongado e requer temperaturas próximas do limite terapêutico. Corroborando com esta afirmação, Ronzio (2009) relata que no tecido dérmico o calor modifica suas propriedades elásticas e aumenta a extensibilidade dos tecidos fibrosos, ricos em colágenos, promovendo a flexibilização de cicatrizes e aderências.

Segundo pesquisa realizada por Dierickx (2006) a radiofrequência promove a formação de neocolagenese estreitando o tecido cutâneo. Em conformidade, Ullmann (2007) em suas pesquisas comprovou a eficácia da radiofrequência não ablativa na flacidez cutânea.

Em estudos realizados por Fernandes et al. (2009) observou-se que altas temperaturas podem comprometer o tecido colágeno provocando a morte celular, no entanto, acomodações de valores moderados podem causar processos fisiológicos que melhoram a condição deste tecido, promovendo a neoformação colágena e surgimento de alta quantidade de vasos subepiteliais, e que baixas temperaturas e uma menor

quantidade de aplicações podem não ser suficientemente eficaz para modificações fisiológicas.

### Dosimetrias e protocolos

Em estudos realizados pode-se citar com relação à dosimetria da radiofrequência, a descrição dos parâmetros para um protocolo de aplicação onde foi avaliado os efeitos fisiológicos da radiofrequência nos tecidos dérmico e adiposos dos animais (*Oryctolagus cuniculus*), da família *Leporidae*, do tipo albinos, com oito aplicações de radiofrequência em dias consecutivos em um único grupo com quatro animais. Desta forma, o protocolo utilizado nesse estudo decorreu da realização de um pré-teste, onde foi definidos parâmetros como a velocidade do cabeçote, tendo um ciclo de ida e volta a cada dois segundos marcados através do Software Soundforge 6.0 Build 132 (marcação por toque sonoro), temperatura obtida na pele de 39° a 40°C com aumento de 5° a 6°C, sendo a temperatura inicial da pele do animal igual à 34°C e o tempo de exposição por três minutos em uma área de 7 cm<sup>2</sup>, que corresponde a duas áreas de eletrodo ativo, tempo ideal para alcançar o aumento dos valores determinados.

O protocolo realizado por Costa et. al. (2009) mostra que a utilização da radiofrequência foi aplicada em humanos por 12 sessões, três vezes por semana, visando a redução da adiposidade abdominal. O tempo utilizado foi de três minutos por ERA e a quantidade de ERAs de acordo com a superfície abdominal a ser tratada, determinado de acordo com estudo de Low e Reed, (2001), correspondendo a duas áreas do eletrodo ativo, tempo necessário para chegar a valores com aumento de 5° a 6°C, (que teve como média inicial 33,7°C e média final 40,5°C avaliadas com termômetro de superfície), totalizando uma média de 20 minutos.

De acordo com as pesquisas realizadas por Fernandes et al. (2009) ao avaliar o comportamento do tecido colágeno ao ser aplicada a radiofrequência em tecido dérmico de ratos da linhagem *Wistar (Rattos norvegicos albinus)* em dois grupos, sendo o grupo 1 com uma aplicação de radiofrequência e o grupo 2 com três aplicações em dias alternados ambos com sacrifício em 24 horas após a última aplicação. Foi definido por um pré-teste um aumento de temperatura da pele do animal de 6° a 7°C com tempo de exposição por dois minutos em uma área de 5 cm<sup>2</sup> que corresponde à duas áreas do eletrodo ativo, tempo necessário para chegar nestes valores.

## Metodologia

### Caracterização da pesquisa

Essa pesquisa é caracterizada como sendo do tipo experimental com ensaio clínico randomizado, em que foi analisa-

da a ação e duração dos efeitos em longo prazo da radiofrequência no tecido colágeno de ratos *Wistar*, por meio de fotografias e observação microscópica, sendo observados os aspectos qualitativos e quantitativos das ações de cada grupo.

Segundo Cervo e Bervian (2002), neste tipo de pesquisa, a manipulação das variáveis proporciona o estudo da relação entre causas e efeitos de um determinado fenômeno, interferindo-se diretamente na realidade, manipulando-se a variável independente para observar o que acontece com a dependente.

### População e amostra

A amostra em estudo foi composta de 20 ratos, pesando entre 250g e 300g, de ambos os sexos, linhagem *Wistar* (*Rattos norvegicos albinus*). Foi escolhido o rato da linhagem *Wistar* como animal de experimentação, devido à facilidade de aquisição, manuseio e acomodação. Os animais tiveram origem do Biotério da Universidade Potiguar (UnP) e os mesmos passaram por um período de ambientação por cinco dias e foram mantidos durante os protocolos experimentais ao mesmo ambiente, a uma temperatura entre 22° a 27°C, iluminação controlada e o mínimo de ruído possível, com mesmo ciclo biológico com fotoperíodo de 12 horas claro e 12 horas escuro no laboratório de biologia da UnP, em gaiolas individuais forradas com serragem, ambiente climatizado, onde receberam água à vontade e alimentados com ração Frelab®.

### Instrumentos

Os instrumentos de medida utilizados na pesquisa foram: aparelho de radiofrequência na forma de Transferência Elétrica Capacitativa (Tecaterapia), marca VIP Eletromedicina, termômetro digital com infravermelho, termômetro intradérmico, termômetro de mercúrio, Software Soundforge 6.0 Build 132 (marcação por toque sonoro), gaiolas para a contenção dos ratos, câmera fotográfica digital 8.2 Mega pixels, material cirúrgico para a realização da biópsia dos ratos com anestésico, bisturi, e material para análise histopatológica (microscópio e lâminas).

### Procedimentos

Os procedimentos experimentais dessa pesquisa tiveram início após o recebimento do Parecer Consubstanciado do Projeto de Pesquisa emitido pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Potiguar, de acordo com o protocolo número 260/2009.

Em seguida foi solicitada à direção do curso de Biologia da Universidade Potiguar a autorização do uso do Biotério e a liberação da quantidade de animais submetidos à pesquisa.

As aplicações foram realizadas no biotério da Universida-

de Potiguar, três vezes por semana, em dias alternados, durante um mês, com duração em média de uma hora, com horários estabelecidos com a orientadora da pesquisa.

### Pré-teste

Para a descrição dos parâmetros do protocolo de aplicação da radiofrequência, foi realizado um pré-teste com um rato, verificando a temperatura interna com termômetro de mercúrio via anal, antes de iniciar a aplicação e a temperatura intradérmica com incisão de 3 mm de profundidade da pele na região do dorso e temperatura externa (superfície da pele) aferida através do termômetro com infravermelho, e os valores correlacionados a temperaturas em humanos.

Foram analisados os seguintes dados:

- Tipo de onda: onda senoidal;
- Frequência: 0,5 MHz (emitida pelo aparelho);
- Área de tratamento (cm<sup>2</sup>): 5cm<sup>2</sup> na região dorsal do rato;
- Potência de 45% (emitida pelo aparelho);
- Temperatura ambiente: 18°C;
- Temperatura anal do animal (termômetro de mercúrio): 35,7°C;
- Temperatura intradérmica com 3 mm de profundidade (termômetro intradérmico/sonda): 30°C;
- Temperatura externa (termômetro digital com infravermelho): 28,3°C;
- Fórmula: temperatura Interna - temperatura externa = diferença de temperatura: 35,7°C – 28,3°C = 7,4°C

### Os parâmetros definidos no pré-teste:

- Velocidade de movimento do cabeçote - um ciclo de uma ida e volta a cada dois segundos marcados através de uma rotação feita com Software Soundforge 6.0 Build 132 (marcação por toque sonoro).
- Temperatura obtida na pele de 37°C (aumento de 7° a 8°C da temperatura inicial aferida antes da aplicação) – sendo a temperatura inicial da pele do rato com variação de 28° a 30°C;
- Tempo de exposição: dois minutos consecutivos após marcar 37°C por 5 cm<sup>2</sup> que corresponde a duas áreas do eletrodo ativo, tendo uma variação até 41°C durante esse período;
- Tempo de aplicação: aproximadamente três a quatro minutos;
- A particularidade na realização do pré-teste foi a utilização de uma temperatura mínima de 37°C na superfície da pele para quantificar o aumento da temperatura intradérmica em profundidade de 3 mm, por um tempo de exposição de dois minutos, buscando uma comparação quanto a dosimetria adequada para a realização do estudo.

**Tabela 1 - Distribuição das temperaturas segundo procedimento do pré-teste durante três minutos de aplicação da radiofrequência**

	Temperatura intradérmica com 3 mm (°C)	Temperatura da superfície da pele (°C)
<b>1º minuto após o início da aplicação</b>		
10 seg	35	37
20 seg	35	37
30 seg	36	38
40 seg	36	38
50 seg	36	38
60 seg	36	38
<b>2º minuto</b>		
10 seg	37	39
20 seg	37	39
30 seg	37	39
40 seg	37	39
50 seg	38	40
60 seg	38	40
<b>3º minuto</b>		
10 seg	38	40
20 seg	39	41
30 seg	39	41
40 seg	39	41
50 seg	39	41
60 seg	39	41

Fonte: Dados da Pesquisa.

Foi observado que a faixa da temperatura intradérmica de 37°C corresponde à temperatura superficial da pele de 39° a 40°C devido ao tamanho e peso do animal e as suas características específicas de metabolismo. Após a realização do pré-teste foi possível definir a temperatura que seria utilizada na pele do animal sem ocasionar lesões e morte celular no tecido intradérmico que seria de 37° a 38°C (máxima) na superfí-

cie da pele e que o nível dérmico chegaria a 39° a 40°C (máxima), valores indicado na literatura para o tratamento da flacidez da pele<sup>31,32</sup>. Estes valores corroboram o estudo de Fernandes et al. (2009) que cita sobre os efeitos da radiofrequência no tecido colágeno de ratos wistar que começam a ser desencadeados ao atingir a temperatura superficial de aproximadamente 37°C. Durante toda a pesquisa a autora utilizou a temperatura inicial de 37°C, com tempo de exposição de dois minutos.

**O experimento**

O experimento teve duração de um mês, com a mesma quantidade de aplicações de radiofrequência para cada grupo, exceto para o grupo-controle. Os grupos foram classificados da seguinte forma: grupo-controle I, grupo II, grupo III, grupo IV e grupo V, sendo cada grupo composto por quatro animais. O grupo controle I não foi submetido a aplicações de radiofrequência, os demais grupos foram submetidos a três aplicações de radiofrequência em dias alternados, por dois minutos consecutivos no dorso dos animais em uma área de 5 cm², sendo os sacrifícios para o grupo II com 24 horas, grupo III com 7 dias, grupo IV com 15 dias e o grupo V e grupo-controle I com 21 dias. Ao término da última aplicação do tratamento iniciou-se a contagem dos dias para o sacrifício proposto pelo estudo, de acordo com cada grupo, para ser efetuada a retirada do fragmento da pele na região tratada de cada animal para a análise histológica. Os animais foram divididos aleatoriamente em cinco grupos, representados na Tabela 2).

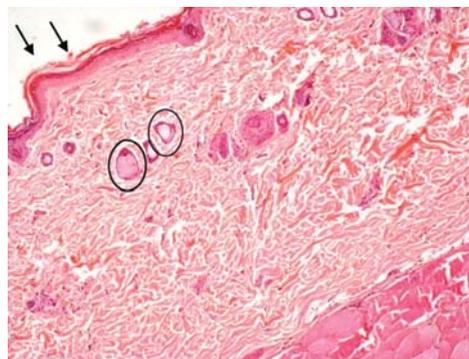
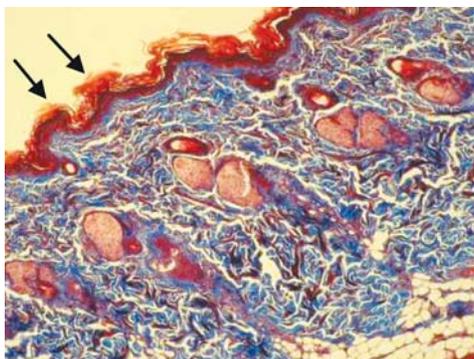
Todos os ratos foram submetidos a jejum de 12 horas. Após este jejum os ratos foram anestesiados com uso de anestésico Zoletil 50, por via intramuscular, no quadríceps esquerdo, na dosagem calculada de acordo com o peso do animal (50,0 a 75,0 mg/kg). Posteriormente, foi realizada a tricotomia da área a ser tratada (dorso do animal) com área útil de 5 cm². Após a pesagem dos animais e tricotomia, foi realizado o posicionamento do eletrodo passivo de metal na região abdominal do animal, seguido de movimentos constantes de ida e volta, segundo o controle do Software Soundforge 6.0 Build

**Tabela 2 - Distribuição dos animais segundo os procedimentos realizados**

Grupo de animais	Procedimentos	Números de animais	Sacrifício dos animais
Grupo-controle	Sem aplicação	4	21 dias
Grupo II	3 aplicações	4	24 horas
Grupo III	3 aplicações	4	7 dias
Grupo IV	3 aplicações	4	15 dias
Grupo V	3 aplicações	4	21 dias

Fonte: Dados da Pesquisa.

**Figura 1** – Fotomicrografia de animal do grupo-controle identificando a integridade da epiderme. Tricrômico de Masson - 100X. Fonte: Dados da Pesquisa.



**Figura 2** - Fotomicrografia de animal do grupo-controle identificando através das setas a integridade da epiderme e através dos círculos os anexos da pele. HE - 100X. Fonte: Dados da Pesquisa.

132 (marcação por toque sonoro) e do eletrodo ativo com gel de condutor na região dorsal do animal, iniciando o tratamento dos animais submetidos aos procedimentos acima descritos. Após a aplicação da radiofrequência e no tempo determinado correspondente a cada grupo, conforme já relatado, os animais foram sacrificados em câmara de CO<sub>2</sub>, sendo o material biológico (um fragmento da pele do dorso de todos os animais) coletado mediante a utilização de bisturi.

#### Análise dos dados

Após a coleta, o fragmento biológico foi colocado em formol a 10% e encaminhado ao Laboratório de Histologia da UnP, onde continuou sendo mantido na substância durante 24 horas para a fixação. Após esse procedimento, a peça sofreu desidratação através de três passagens pelo álcool com duração de uma hora cada, sendo em seguida realizada a fase de diafanização através de três passagens pelo Xilol<sup>®</sup> durante dez minutos cada. Então, foi iniciado o processo de inclusão, através da imersão do tecido biológico na parafina aquecida a 65°C em três passagens de uma hora cada fragmento.

Após a parafina endurecer, o fragmento foi levado ao micrótomo e cortado em fitas de 3 a 5 micras de espessura. As fitas foram colocadas em banho-maria com água a 35°C para que possa fixar na lâmina.

Depois de prontas, as lâminas foram colocadas na estufa a 65°C para secagem, seguido do processo de bateria para

coloração com hematoxilina e eosina (HE), tricrômico de Masson e Verhoff para realizar análise através de um estudo histopatológico.

Após a confecção das lâminas, as mesmas foram examinadas por um patologista de maneira cega, em microscópio óptico Olympus. Microfotografias foram realizadas com câmera digital acoplada ao microscópio. Os dados coletados foram submetidos a um arranjo estatístico e foram analisados qualitativa e quantitativamente. O levantamento dos achados e a correlação entre as variáveis foram apresentados através de tabelas e figuras.

## Resultados e discussões

A análise dos resultados foi feita por histologia através de microscopia óptica. As avaliações foram realizadas através da coloração hematoxilina e eosina (HE) 40x, 100x, 400x, além do tricrômico de Masson 40x, 100x, 400x, e Verhoff 400x. Com esta finalidade, pretendeu-se descrever as possíveis mudanças no tecido: presença e ausência de processos inflamatórios e hemorragias, integridade epitelial (degradação epitelial), assim como a neoformação de vasos subepiteliais, modificações hipodérmicas, dissociação de fibras musculares e possíveis formações de neocolagênese e neoelastogênese.

Com relação ao grupo-controle, representado pela Tabela 3, apresenta descritos os resultados histológicos obtidos na

**Tabela 3 - Distribuição das variáveis analisadas histologicamente no grupo-controle**

Caso	Edema	Desgarramento epitelial	Fibras colágenas	Sufusões hemorrágicas	Dissociação de fibras musculares	Lesão células epiteliais	Vasos subepiteliais e células	Hipoderme
I	-	-	-	-	-	-	N	N
II	-	-	-	-	-	-	N	N
III	-	-	-	-	-	-	N	N
IV	-	-	-	-	-	-	N	N

Fonte: Dados da Pesquisa.

leitura das lâminas dos animais pertencentes ao grupo controle, sendo observado neste grupo analisado a ausência de edemas, hemorragias e lesões epiteliais, apresentando integridade epidérmica, bem como a normalidade do tecido hipodérmico, muscular e das fibras de colágeno, conforme também pode ser observado na Figuras 1 e 2.

Conforme esperado no grupo-controle não se observou alterações na estrutura da pele, de acordo com Junqueira e Carneiro (2005), a pele é subdividida em epiderme, derme e hipoderme, sendo a primeira camada mais superficial, de proteção e barreira fisiológica da pele, a segunda denominada de derme, formada principalmente por tecido conjuntivo, fibras colágenas e elásticas, e por último têm-se a hipoderme formada por tecido adiposo.

Em relação aos resultados do grupo II, observa-se na Tabela 4, que este grupo obteve alterações na leitura do exame histológico das lâminas, sendo submetido a três aplicações da radiofrequência em dias intercalados e com sacrifício em 24 horas após a aplicação. A análise demonstra a presença de edemas de forma expressiva, isso ocorreu devido ao processo inflamatório gerado pelo calor da radiofrequência, além das formações de fibras colágenas e dissociação de fibras musculares, aumento de vasos subepiteliais, presença de hemorragias e lesões de células epiteliais.

O animal III foi o único que não apresentou modificações nas estruturas avaliadas, somente um aumento discreto na formação de vasos subepiteliais.

Os resultados relacionados ao surgimento de neocolágeno e de vasos subepiteliais em grande quantidade após 24 horas confirmam os estudos realizados por Fernandes et al. (2009), no qual os mesmos relatam que baixas temperaturas podem não ser eficazes em tratamentos devido o contexto fisiológico encontrado nas questões referentes à formação de edemas e fibras colágenas, dissociação de fibras musculares e hemorragias, entretanto, temperaturas moderadas de 37° a 39°C melhora a condição dos tecidos, sugestivo de neofor-

mação colágena e surgimento de alta quantidade de vasos subepiteliais.

Devido ao aumento de temperatura, ocorre o efeito térmico, que se torna responsável pela capacidade de contração do colágeno, e a radiofrequência permite aumentar a temperatura em profundidade sem queimar a superfície. Mediante os achados com relação à colagenização em 24 horas, esse efeito imediato justifica-se com Verrico e Moore (1997), Del Pino et al. (2006), Alster e Lupton (2007), Agne (2009) e Borges (2010) no qual afirmam que esses efeitos imediatos da contração do colágeno ocorrem por um fenômeno chamado de hórmeses, devido o qual o corpo produz uma resposta adaptativa ao surgimento de um agente estressor.

Os mesmos autores relatam que o corpo responde a altas temperaturas pela estimulação de uma proteína denominada de proteína de choque térmico (Heat Shock Proteins - HSP), a elevação da temperatura estimula a formação de HSP-47, proteína que protege o colágeno tipo I durante a sua síntese, sua liberação ocorre em resposta imediata à agressão causada por altas temperaturas. Essa hipertermia gerada à nível de derme produz um estímulo da síntese na célula dessas proteínas HSP causando a expressão de TGF-beta-1 (fator transformador de crescimento beta-1), que por sua vez, estimula a HSP- 47 fazendo com que os fibroblastos reajam aumentando a produção de colágeno.

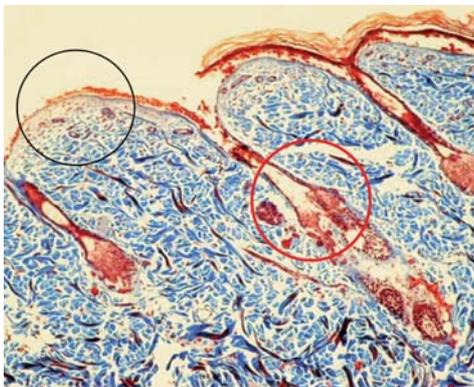
O aumento de temperatura causado pela radiofrequência gerou uma inflamação no tecido como mecanismo de resposta a esse aquecimento, pois segundo Jorge e Dantas (2003) e Ferreira et al. (2006) nas primeiras 24 horas surgem neutrófilos no local, que se deslocam para o coágulo de fibrina. A epiderme sofre espessamento nas bordas em decorrência da atividade mitótica das células basais e, dentro de 24 ou 48 horas, observa-se projeção de células epiteliais das bordas que migram e crescem ao longo das margens incisionadas da derme, depositando componentes da membrana basal à medida que se deslocam. Corroborando com esta afirmação,

**Tabela 4 - Distribuição das variáveis analisadas histologicamente no grupo II com três aplicações/24horas**

Caso	Edema	Desgarramento epitelial	Fibras colágenas	Sufusões hemorrágicas	Dissociação de fibras musculares	Lesão células epiteliais	Vasos subepiteliais e células	Hipoderme
I	+	+	+	+	-	+	>C,V	Edema + Hemorragia
II	+	+	+	+	±	+	>C,V	Hemorragia
III	+	-	-	± superficial	-	-	> discreto	-
IV	+	± intraepitelial	±	±	+	+	>V	Edema

Fonte: Dados da Pesquisa.

**Figura 3** - Fotomicrografia de animal do grupo II, identificando através do círculo preto o desgarramento epitelial e do círculo vermelho uma área edematosa. Tricrômico de Masson - 100X. Fonte: Dados da Pesquisa.



**Figura 4** - Fotomicrografia de animal do grupo II identificando o desgarramento epitelial. HE - 40X. Fonte: Dados da Pesquisa.



Low e Reed (2001), dizem que o aquecimento adicional pode danificar as proteínas, isso pode iniciar uma reação inflamatória devido à liberação de substâncias semelhantes à histamina e de bradigininas, que ocasionam a vasodilatação.

As Figuras 3 e 4 demonstram um processo inflamatório intenso com presença de desgarramento epitelial e áreas edematosas após 24 horas da aplicação da Radiofrequência. Esses resultados são semelhantes aos de Almeida e Brown (2005), que afirmam que a radiofrequência gera uma cascata de eventos inflamatórios no tecido aplicado, dentre os quais podem-se destacar a formação de edema, aumento da vascularização do fluxo sanguíneo, podendo ocasionar o aparecimento de hemorragias, assim como a estimulação de fibroblastos. Conforme Del Pino et al. (2006), a radiofrequência gera uma elevação de temperatura nas camadas mais profundas da derme, promovendo alterações morfológicas como aumento da vascularização e favorecendo a atividade fibroblástica.

Representando a análise histológica do grupo III que foi sacrificado com sete dias após a última aplicação, referente à

Tabela 5, a leitura das lâminas demonstrou neste grupo maiores alterações, pois pode ser visualizado que os animais I, II e III não apresentaram edemas, hemorragias, dissociações de fibras musculares e lesões de células epiteliais como as análises referente ao grupo II com sacrifício em 24 horas, no entanto, houve alterações satisfatórias com relação ao aumento da espessura da fibras de colágeno que concorda com os achados da literatura que mencionam que com a aplicação da radiofrequência o colágeno irá sofrer alterações na sua espessura, comprimento e periodicidade promovendo a organização das fibras colágenas e dos vasos subepiteliais e células, assim como a variação da espessura do tecido hipodérmico<sup>13,33</sup>.

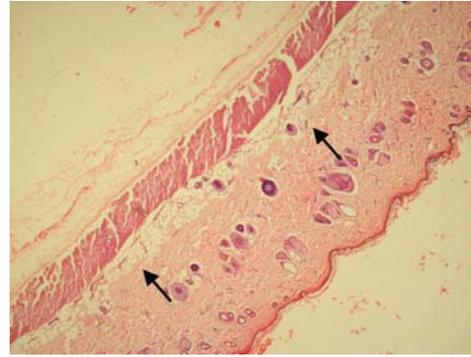
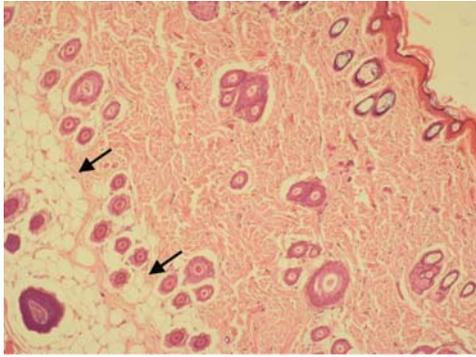
O animal IV foi o único que apresentou alterações com grandes áreas edematosas, o que colaborou para um aumento expressivo na formação de fibras de colágeno, vasos subepiteliais e células e apresentou grande quantidade de tecido adiposo. Esse depósito excessivo de tecido colágeno na zona de aplicação desse animal gerou uma resposta exacerbada do tecido conjuntivo, devido a cronicidade da inflama-

**Tabela 5: Distribuição das variáveis analisadas histologicamente no grupo III com 3 aplicações/7 dias**

Caso	Edema	Desgarramento epitelial	Fibras colágenas	Sufusões hemorrágicas	Dissociação de fibras musculares	Lesão células epiteliais	Vasos subepiteliais e células	Hipoderme
I	-	+	>discreto	-	-	-	>C,V	Tecido adiposo espesso
II	-	+	Espessa	-	-	-	>C,V	Tecido adiposo discreto
III	-	+	Espessa	-	-	-	>C,V	Sem tecido adiposo
IV	++	+	Muito tecido colágeno	-	+	+	>C,V++	Muito tecido adiposo

Fonte: Dados da Pesquisa.

**Figura 5** - Fotomicrografia do animal apresentando bastante tecido adiposo, colágeno espesso. HE 100X. Fonte: Dados da Pesquisa.



**Figura 6** - Fotomicrografia do animal com pouco tecido adiposo, colágeno denso. HE 40X. Fonte: Dados da Pesquisa.

ção, o que conseqüentemente gerou uma atividade fibroblástica aumentada e com grande deposição de colágeno<sup>34</sup>.

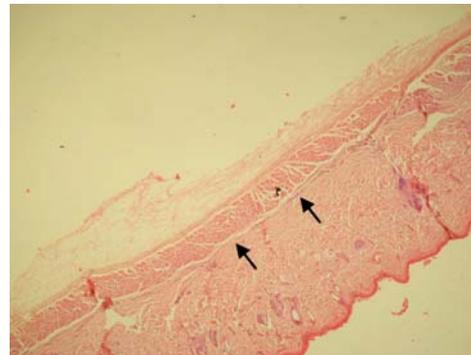
É possível deduzir que a presença da inflamação (áreas edematosas) tenha relação com a retirada de pêlo, ou seja, à tricotomia feita antes da aplicação da radiofrequência, onde observou-se uma hiperemia na pele dos ratos. Porém em nenhum dos outros ratos desse grupo essa inflamação foi detectada. Posteriormente o processo inflamatório não aparece em nenhuma fase da análise, pois, segundo Carvalho (2002); Maio (2004) e Borges (2006), após sete dias da fase inflamatória não há mais inflamação, devido à ação dos agentes quimiotáticos, contudo observa-se um aumento de vasos na região.

O processo inflamatório ocasionado pela aplicação da radiofrequência em um único animal tem caráter passageiro e tem função terapêutica de estimular a atividade fibroblástica. Este fato pode ser explicado por Rodriguez (2004) que afirma que a radiofrequência é indicada para melhorar o metabolismo, a irrigação e a nutrição, em geral para as patologias inflamatórias.

Observando as modificações do tecido hipodérmico dos animais do presente grupo, percebeu-se que as diferentes alterações com presença de um tecido adiposo mais espesso em um animal e discreto em outro, bem como a presença de grande quantidade de tecido adiposo e a sua ausência. Buscou-se justificar estes achados na avaliação do peso dos animais, demonstrado na Tabela 6, mas não foi possível analisar os dados relativos a estas diferenças, pois estão bastante divergentes.

Tabela 6 - Distribuição dos pesos grupo III	
Caso	Peso (g)
I	266 g
II	273 g
III	298 g
IV	299 g

Fonte: Dados da Pesquisa.



**Figura 7** - Fotomicrografia do animal sem tecido adiposo, colágeno bem denso. HE 40X. Fonte: Dados da Pesquisa.

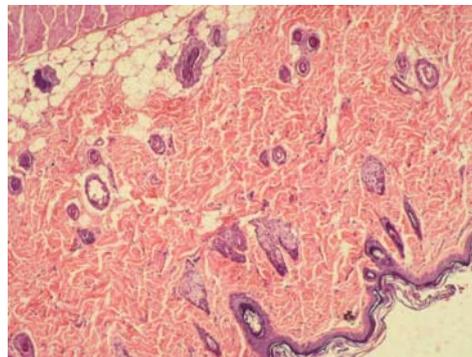
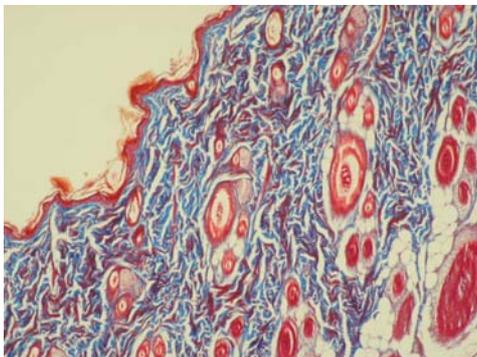
De acordo com o que foi observado em relação ao peso dos animais, estes não apresentaram alterações importantes ao ponto de influenciar o que foi encontrado na lâminas, sendo assim, na literatura Kede e Sabatovich (2004) afirmam que a diatermia promove o espessamento epidérmico e dérmico com incremento do colágeno e diminuição da gordura dérmica. Mediante resultados obtido por Gurjão et al. (2007), Meyer et al. (2009) e Costa et al. (2009) que em seus estudos afirmam que a radiofrequência favorece a lipólise. Através destes achados da literatura seria possível justificar a redução do tecido encontrada na análise histológica, mas o resultado do animal IV discorda desses achados.

Os dados apresentados são confirmados nas fotomicrografias (Figuras 5, 6 e 7).

Em relação à Tabela 7 que apresenta a análise histológica do grupo IV com sacrifício após 15 dias da última aplicação, verificou-se que somente os animais II e III apresentaram alterações de densidade nas fibras de colágeno, assim como todos os animais apresentaram a neoformação de vasos subepiteliais e células. As outras estruturas analisadas não apresentaram modificações importantes. Não foram encontrados mais edemas e alterações inflamatórias, além do tecido hipodérmico permanecer normal após as aplicações e somente dois casos apresentarem modificações no colágeno.

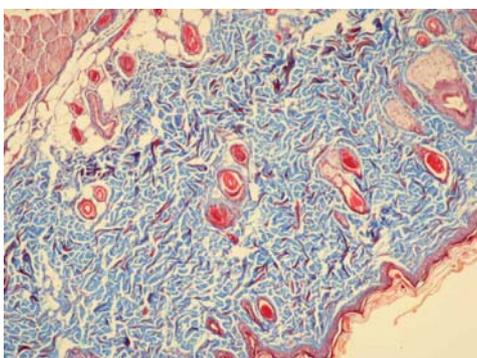
Desta forma, não foi encontrado nesta análise evidências significativas da neocolagênese como é apresentada pela literatura, por isso buscou-se avaliar as fibras elásticas neste

**Figura 8** - Fotomicrografia do grupo IV sem alterações importantes do tecido colágeno - Tricrômico 100X. Fonte: Dados da Pesquisa.



**Figura 9** - Fotomicrografia do grupo IV sem alterações importantes no tecido colágeno. - HE 100X. Fonte: Dados da Pesquisa.

**Figura 10** - Fotomicrografia do animal após 21 dias, sem alterações importantes no tecido colágeno - Tricrômico de Masson 100X. Fonte: Dados da Pesquisa.



**Figura 11** - Fotomicrografia do animal após 21 dias, sem alterações importantes no tecido colágeno - HE 100X. Fonte: Dados da Pesquisa.

estágio para a confirmação do que a literatura menciona quanto à neolastogênese.

Ainda analisando a Tabela 5, percebe-se que 50% dos animais tinham colágeno denso, enquanto que os outros 50% não tinham formação de colágeno, corroborando com pesquisas feitas por Del Pino et al. (2006), que demonstra através da ultrassonografia a produção e organização das fibras de colágeno após 15 dias da última aplicação de radiofrequência. Embora os achados nas análises histológicas neste estudo apresentem a formação de colágeno denso em 50% de sua amostra, estes não possuíam alterações significativas.

Estes dados são confirmados pela fotomicrografia realizada para análise histopatológica com 15 dias.

Representando o grupo V, com sacrifício em 21 dias, a

Tabela 8 demonstra que na análise histológica não houve alterações importante com relação às fibras de colágeno.

De acordo com Hantash et al. (2009) a radiofrequência promove efeitos a longo prazo levando à neocolagênese e à neolastogênese, pois os mesmos relatam que assim que é efetuado o tratamento a tropoelastina, responsável pela elasticidade, e o procolágeno 1 e 3, que modificam-se em colágeno, permanecem estimulados por 28 dias.

Diante da literatura que afirma a neocolagênese e neolastogênese durante 28 dias, foi investigado através da coloração de Verhoeff para análise das fibras elásticas, a presença ou ausência deste processo nos animais desse estudo.

Os resultados histológicos da não confirmação da neocolagênese após 21 dias são confirmados através das fotomicrografias nas Figuras 10 e 11.

**Tabela 7 - Distribuição das variáveis analisadas histologicamente no grupo IV com três aplicações/15 dias**

Caso	Edema	Desgarramento epitelial	Fibras colágenas	Sufusões hemorrágicas	Dissociação de fibras musculares	Lesão células epiteliais	Vasos subepiteliais e células	Hipoderme
I	-	+	-	-	-	-	>C,V	N
II	-	+	Denso	-	-	-	>C,V	N
III	-	+	Denso	-	-	-	>C,V	N
IV	-	+	-	-	-	-	>C,V	N

Fonte: Dados da Pesquisa.

Com relação à análise das fibras elásticas, a Tabela 9 mostra a presença de fibras elásticas no grupo-controle e nos grupos IV e V tratados pela radiofrequência comparando os resultados obtidos com a aplicação da radiofrequência com 15 e 21 dias. A contagem das fibras elásticas foi realizada em dez campos por três patologistas de forma cega.

Pode-se observar, de acordo com os resultados obtidos, que os ratos do grupo IV (15 dias) e grupo V (21 dias) apresentaram maior número de fibras elásticas, quando comparados com as fibras elásticas presentes nos ratos do grupo-controle.

Para a análise dos dados foi realizado o teste de análise de variância (ORDINARY ANOVA), resultando em  $p = 0,0002$  considerado extremamente significativo.

Foi aplicado neste estudo, para fins de análise comparativa dos resultados relacionados à presença de fibras elásticas, o Student-Newman-Keuls Multiple Comparisons Test. Neste teste, se o valor de  $p$  é menor que 0,05, encontram-se resul-

tados significativos das análises comparativas, o que ocorreu com a presença de maior número de fibras elásticas nos grupos tratados comparados ao controle conforme a Tabela 10.

Estes dados foram confirmados abaixo através das fotomicrografias de comparação do grupo-controle com o grupo IV e V tratados com coloração Verhoff.

A análise histológica revelou fibras elásticas espessas, fragmentadas, tortuosas e desorganizadas no tecido dérmico do grupo controle (Figura 12). Nos grupos tratados após 15 e 21 dias, observam-se numerosas fibras elásticas finas, espessas e alongadas dispostas em agrupamentos; estas fibras correspondem às fibras maduras, elaunínicas e oxitalânicas responsáveis pela elasticidade e resistência dos tecidos (Figuras 13 e 14).

A elasticidade e, portanto, a complacência dos tecidos é dada pelo sistema de fibras elásticas, que está constituído por arcabouço microfibrilar que contém elastina, as fibras maduras e as elaunínicas são mais espessas, responsáveis

**Tabela 8 - Distribuição das variáveis analisadas histologicamente no grupo V com 3 aplicações/21 dias**

Caso	Edema	Desgarramento epitelial	Fibras colágenas	Sufusões hemorrágicas	Dissociação de fibras musculares	Lesão células epiteliais	Vasos subepiteliais e células	Hipoderme
I	-	+	-	-	-	-	>C,V	N
II	-	+	-	-	-	-	>C,V	N
III	-	+	-	-	-	-	>C,V	N
IV	-	+	-	-	-	-	>C,V	N

Fonte: Dados da Pesquisa.

**Tabela 9 - Presença de fibras elásticas nos grupos controle e tratados pela radiofrequência**

Caso	Grupo-controle	Grupo IV/15 dias (37°C)	Grupo V/21 dias (37°C)
I	146	286	268
II	140	262	239
III	138	239	281
IV	144	336	317

Fonte: Dados da Pesquisa.

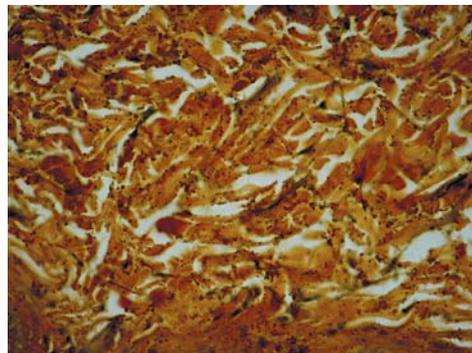
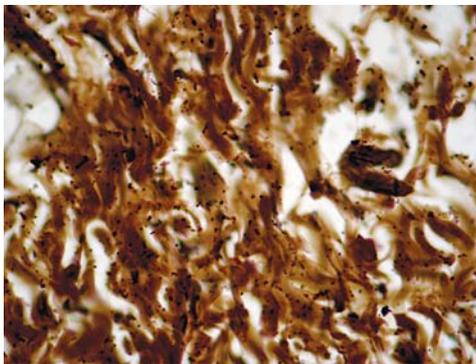
**Tabela 10 - Resultado dos testes comparativos Student-Newman-Keuls**

**ÍNDICE DE SIGNIFICÂNCIA**

Comparação	Diferença	q	p Valor
Controle vs 15 dias	-138,75	9.109***	P<0.001
Controle vs 21 dias	-134,25	8.813***	P<0.001
15 dias vs 21 dias	-4.5	0.2954 ns	P>0.05

Fonte: Dados da Pesquisa.

**Figura 12** -  
Fotomicrografia  
do grupo-  
controle -  
Verhoff 400X.  
Fonte: Dados da  
Pesquisa.



**Figura 13** -  
Fotomicrografia  
do grupo tratado  
após 15 dias -  
Verhoff 400X.  
Fonte: Dados da  
Pesquisa.

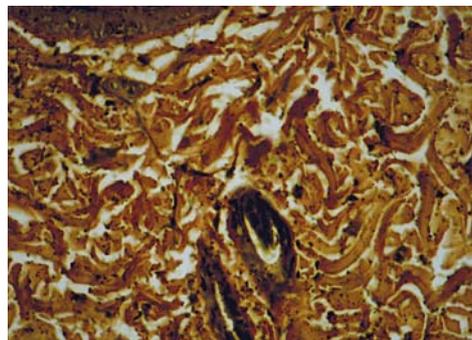
pela elasticidade, e as fibras oxitalânicas são mais finas, e contêm apenas microfibrilas, sendo responsáveis pela resistência. Estas fibras estão interligadas pelo fenômeno da elastogênese, no qual primeiro são lançadas as microfibrilas no meio extracelular, que recebem deposição de elastina. Dependendo da função do tecido, elasticidade ou resistência, varia a quantidade e o tipo de fibra elástica<sup>35</sup>.

Os achados correspondentes ao aumento da atividade elastolítica nos grupos tratados após 15 e 21 dias, corroboram com Hantash et al. (2009) que afirma que através dos efeitos térmicos produzidos pela radiofrequência ocorre a contração das fibras elásticas, levando a produção de neoelastogênese durante 28 dias.

De acordo com os resultados do grupo-controle, comparando com os demais grupos, foi detectada a normalidade em todas as classificações descritas e encontradas nos laudos dos exames histológicos, podendo desta forma entender que a presença das alterações ocorreram devido a atuação do calor emitido.

Pode-se observar, diante dos resultados, que os grupos II e III apresentaram maiores modificações estruturais em seus tecidos. No caso do grupo II se evidencia a presença sugestiva de neoformação colágena, e do grupo III foi detectado a o colágeno de forma densa, entretanto os grupos IV e V não apresentaram modificações importantes em relação a neocolagênese, mas demonstraram efeitos de neoelastogênese em 15 e 21 dias.

Diante dos achados desse estudo coincidem com a literatura no que diz respeito à produção de colágeno, entretanto, o seu tempo de duração após a atuação da radiofrequência não coincidiu com o que é mencionado pela literatura, exceto pelo efeito de neoelastogênese. Por isso, torna-se necessário a realização de mais estudos sobre o assunto, pois mediante os resultados encontrados questiona-se sobre a variação da dosimetria utilizada. Há divergências nos protocolos encontrados na literatura, Alster e Lupton (2007) que em seu protocolo relata que é necessário três sessões de radiofrequência com intervalo de quatro semanas, Del Pino et al. (2006) em



**Figura 14** -  
Fotomicrografia  
do grupo tratado  
após 21 dias -  
Verhoff 400X.  
Fonte: Dados da  
Pesquisa.

suas pesquisas encontrou resultados aplicando duas sessões de radiofrequência com temperaturas variando entre 36° a 41°C com intervalo de 15 dias. Foi constatado pelas análises histológicas neste presente estudo que ocorreu a formação de colágeno denso em metade da amostra com 15 dias. Manuskiatti et al. (2009) estabelece em seu tratamento que é necessário oito sessões de radiofrequência sendo uma aplicação por semana com temperatura entre 40° a 42° C e mantido por dois minutos com intervalo de quatro semanas. Ronzio (2009) relata que a ação da radiofrequência para a formação de novas fibras de colágeno permanece por 21 dias no organismo sendo necessário somente uma aplicação a cada 21 dias com temperaturas que variam entre 39° a 41°C. Segundo Hantash et al. (2009) é necessário somente uma aplicação a cada 28 dias.

Desta forma, a literatura se torna muito divergente em relação à dosimetria e serão necessários mais estudos que confirmem esse tempo de duração do efeito da radiofrequência no tecido colágeno para um maior embasamento científico e quantificação da dose e frequência de aplicações.

## Considerações finais

Foi possível concluir em relação aos efeitos da radiofrequência no tecido colágeno que três aplicações utilizando temperatura de 37 graus por dois minutos no dorso de ratos *Wistar*, resultou na neocolagênese nas análises que correspondiam aos sacrifícios em 24 horas e sete dias após a última aplica-

ção, coincidindo com as afirmações da literatura. Nos grupos com sacrifício em 15 e 21 dias não foi possível encontrar mudanças no tecido colágeno bem como presença de neocolagênese. Entretanto, após a investigação de possíveis alterações em fibras elásticas, evidenciou-se a neoelastogênese.

Diante dos resultados, sugere-se uma frequência de tratamento de no mínimo 07 dias e que há permanência de efeitos da radiofrequência no tecido colágeno até 15 dias. Novos estudos com outros tipos de animais que tenham maior semelhança com o tecido humano e peso corporal maior devem ser realizados buscando confirmar estes achados para que se possa basear cientificamente a dosimetria da radiofrequência e facilitar o trabalho em nível clínico dos fisioterapeutas, promovendo maior segurança para a saúde do paciente e maior eficácia nos resultados.

O fato de não ter sido encontradas modificações no tecido colágeno após 15 dias pode ter sido ocasionado devido as colorações utilizadas, pois ocorreu a indisponibilidade de se utilizar outros tipos de colorações, podendo ter ocasionado uma limitação desse estudo.

## Referências bibliográficas

1. Santana, E. N.; Fernandes, M.R.; Oriá, R.B.; Brito, G.A.C. Estudo comparativo das alterações morfológicas da pele de humanos jovens, adultos e idosos em um estado do nordeste do Brasil. *Pesquisa Médica*. Fortaleza, V.3, n. 1-4, p.44-49, dez/jan, 2000.
2. Dierickx, C. C. The Role of Deep Heating for noninvasive Skin Rejuvenation. *Lasers in Surgery and Medicine*, 38:799- 807, Belgium, 2006.
3. Guirro, Elaine; Guirro, Rinaldo. *Fisioterapia Dermato-Funcional: Fundamentos - Recursos - Patologias*. 3 ed. Barueri: Manole, 2004.
4. Junqueira, Luiz C.; Carneiro, José. *Histologia Básica*. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
5. Baena, E. G. A utilização da corrente galvânica (eletrolifting) no tratamento do envelhecimento facial. [Monografia] Paraná: Universidade Estadual do Oeste do Paraná, 2003.
6. Azulay, D.R.; Azulay, R.D. *Dermatologia*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
7. Meyer, P.F.; Oliveira, F.T.A.; Fuentes, G. R.; Agne, J.E.; Silva, R.T.S.; Barbosa, A. M. transdermoterapia por electroporación em la lipólisis abdominal. *Fisioterapia*, Elsevier Doyma. Espanha, 2007.
8. Gomes, J.E.; Krueel, A.; Muller, L.M. Mechanical changes induced by thermal stimulation in collagenous tissue. *J. Shoulder Elbow Surgery*, 2008 Jan-Feb;17 (1 Suppl): 93S-5S.
9. Keskinbora, K; Aydinli, I. Long-term results of suprascapular pulsed radiofrequency in chronic shoulder pain. *Agri*, 2009 Jan; 21(1): 16-21.
10. Nocom, G.; Ho, K.Y.; Perumal, M. interventional management of chronic pain. *Ann Acad Medicine*. Singapore, 2009 Feb; 38(2): 150-5.
11. *Tecatherap – Vip*, Manual de uso. Equipamento profissional e acessório para fisioterapia, reabilitação e medicina estética. 2006.
12. Rodriguez, J.M. Martín. *Electroterapia em Fisioterapia*. Rio de Janeiro: 2. ed. Panamericana, 2004.
13. Agne, J.E. *Eu Sei Eletroterapia*. 1 ed. Santa Maria: Pallotti, 2009.
14. Freitas, P. *et. al*. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. 12. Ed. Guanabara Koogan, 2006

## Summary

*The radiofrequency is a type of high frequency current that generates heat by conversation, reaching deep layers promoting tissue oxygenation, nutrition and vasodilation of the tissues. This study aimed to evaluate the effects of radiofrequency tissue collagen in rats. This is an experimental research, and a sample of 20 Wistar rats weighing between 250 and 300 g of both sexes were used. The animals were divided into five groups with three radiofrequency applications on alternate days and sacrifice at different times to count after the last application of each group, as follows: Control Group (n=4) did not undergo radiofrequency and sacrifice 21 days, Group II (n=4) at sacrifice in 24 hours, Group III (n=4) at sacrifice 7 days, Group IV (n=4) at sacrifice in 15 days and Group V (n=4) with sacrifice at 21 days. We used the RF of 0.5 MHz in an area of 5 cm<sup>2</sup> of the animal's back through a time of two minutes after reaching the skin surface temperature of 37°C. The data showed that up to 07 days after the application was modified collagen became denser, with presence of neocollagenesis, but after 15 days there was no more important evidence in the formation neocollagen, but was detected neoelastogenesis, who was also present in the analysis 21 days. The amount of new elastic fibers was significantly higher (p=0.0002) after statistical analysis compared the control group. It is suggested a frequency of treatment of at least 07 days and that there is persistence of effects of radiofrequency tissue collagen to 15 days.*

15. Hernandez-Perez, E.; Ibiert, E.V. Gross and microscopic findings in patients submitted to nonablative full-face resurfacing using intense pulsed light: A preliminary study. *Dermatol Surg*, 28:651-55, 2002.
16. Laury, D. Intense pulsed light technology and its improvement on skin aging from the patient's perspective using photorejuvenation parameters. *Dermatol Online J*.2003 Feb;9(1):5.
17. Kopera, D.; *et. al*. Nonablative laser treatment of wrinkles: meeting the objectives? *British Journal of Dermatology*. V.150, n.5, p.936-939, 2004.
18. Weiss, R.A.; *et. al*. Clinical Trial of a Novel Non-Thermal LED Array for Reserval of Photoaging: Clinical, Histologic and Surface Profilometric Results. *Lasers in Surgery and Medicine*. V.36, p.85-91, 2005.
19. Alster, T.S.; Lupton, J.R. *Nonablative Cutaneous Remodeling Using Radiofrequency*. USA: Elsevier, 2007 (In Press)
20. Bonache, F.H.; *et. al*. Administración Transdérmica de Tinta China com TDES: Modelo Experimental em Cobayas. *International Journal of Cosmetic Medicine and Surgery*. V.7, n.3, 2005.
21. Borges, F.S.; Di Stasi, C. A.; Lorio, F. F. Eletroporação: Uma Revisão. *Revista Fisioterapia Ser*. Ano 2. n. 2, Abr/mai/jun, 2007.
22. Capponi, R.; Ronzio, O. *Manual de Fisioterapia*. Cap. XIV; Argentina

- Maimónides; 2007 (In press).
23. Ronzio, O.A. Radiofrequency Hoy. Identidad Estética Argentina, 2009.
  24. Borges, F.S. Modalidades Terapêuticas nas Disfunções Estéticas. São Paulo: Editora Phorte, 2006.
  25. Gómez, A.C. Radiofrequência capacitiva em Celulitis. Casuística. Anais do XVI Congresso Mundial de Medicina Estética. Argentina: Buenos Aires, Abril 11-14, 2007.
  26. Calbet, J.B. Tratado de La transferencia eléctrica capacitiva (TEC). Barcelona: Doyma, 1992.
  27. Ronzio, O. A. Que es la Tecaterapia?. El Kinesiólogo Argentina, 2006.
  28. Hipertermia Indiba. Disponível em: <<http://www.indiba.es/esp/medicina/hipertermia.htm>>. Acesso em: 17 de junho de 2010.
  29. Ullmann, D. Radiofrequência. Anais do XVI Congresso Mundial de Medicina Estética. Argentina: Buenos Aires, 2008.
  30. Giraldo, J.C.S. Experiência personal em El manejo de La flaccidez corporal com radiofrequência. Anais do XVI Congresso Mundial de Medicina Estética. Argentina: Buenos Aires, Abril 11-14, 2007.
  31. Meyer, P.F.; Gurjão, J.R.B.; Emiliano, T.M.; Ronzio, O.A. Efectos de la transferencia eléctrica capacitiva en el tejido dérmico y adiposo. Fisioterapia, 2009; *In press*.
  32. Manuskiatti, W.; Wachirakaphan, N.; Lektrakul, S.; Varothai, S. TriPollar\_ Aparelho de Radiofrequência para Redução do Volume Abdominal e Tratamento da Cellulite: Estudo Piloto. JEADV, Tailândia, 2009.
  33. Esparza, J.R.; Gomez, J.B. The Medical Face Lift: A Noninvasive, Non-surgical Approach to Tissue Tightening in Facial Skin Using Nonablative Radiofrequency. American Society for Dermatologic Surgery, 2003.
  34. Hibino, I. et. al. Effect of immobilization on insoluble collagen concentration and type I and type III collagen isoforms of rat soleus muscle. J Jpn Phys Ther Assoc. Japan, 2008 11: 1-6.
  35. Rodrigues, C.J.; Rodrigues Junior, A.J. A Comparative study of aging of the elastic fiber system of the diaphragm and the rectus abdominis muscles in rats. Braz J Med Biol Res. v. 33, n.12, Dec. 2000.
  36. Meyer, P. F.; Ronzio, O. A. Radiofrequência. In: BORGES, F. S. Fisioterapia Dermato-Funcional: Modalidades Terapêuticas nas Disfunções Estéticas. São Paulo: Phorte, 2010 Cap. 25, p.601-620.
  37. Alster, T.S.; Tanzi, E. Improvement of neck and check laxity with a nonablative radiofrequency device: a lifting experience. Dermatol Surg, 2004.
  38. Almeida, G.; Brown, A. Novel Radiofrequency (RF) Device for Cellulite & Body Reshaping Therapy. Alma Lasers, 2005. Disponível em <<http://www.almalasers.com>> Acesso em: 16 de junho de 2010.
  39. Araujo, M.; Velasco, F.C.G. Métodos físicos utilizados para oclusão de varizes dos membros inferiores. Jornal Vasculiar Brasileiro, vol. 5, n. 2, 2006.
  40. Carvalho, P.T.C. de. Análise da cicatrização de lesões cutâneas através da espectrofotometria: estudo experimental em ratos Diabéticos. Dissertação (mestrado) – Área interunidades em Bioengenharia da EESC/FMRP/IQSC - Universidade de São Paulo, 2002. Disponível em: <[http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/82/82131/tde-07012003-100025/ptu\\_blico/TDE\\_PauloTarsoCamillo\\_Carvalho.pdf](http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/82/82131/tde-07012003-100025/ptu_blico/TDE_PauloTarsoCamillo_Carvalho.pdf)>. Acesso em: 19 de junho de 2010.
  41. Cervo; Bervian, P. Metodologia Científica. 5 ed. São Paulo: Makron, 2002.
  42. Costa, E.M.; Dantas, J.S.C.; Furtado, F.N.; Medeiros, M.L., Meyer, P.F.; Ronzio, O.A. Avaliação dos efeitos do uso da tecaterapia na adiposidade abdominal. Kinesia, V. 1, n. 1, Mar, 2009.
  43. Del Pino, E. et al. Effect of controlled volumetric tissue heating with radiofrequency on cellulite and the subcutaneous tissue of the buttocks and thighs. J of Drugs in Dermatol. 2006.
  44. Dierckx, C.C. The Role of Deep Heating for noninvasive Skin Rejuvenation. Lasers in Surgery and Medicine, 38:799 – 807, Belgium, 2006.
  45. Ferreira, E.C. et al. Análise da cicatrização da bexiga com o uso de extrato aquoso da *Orbignya phalerata* (babaçu): estudo controlado em ratos. Act Cir. Bras. 2006, V.21, suppl.3, p.33-39. ISSN 0120-8650. Disponível em: <<http://www.scielo.br/acb>> Acesso em 14 de junho de 2010.
  46. Fernandes, A.S.; Mendonça, W.C.M. Efeitos da Radiofrequência no tecido colágeno. [Trabalho de conclusão de curso]. Rio Grande do Norte: Universidade Potiguar, 2009.
  47. Gurjão, J.R.B.; Emiliano, T.M. Efeitos da transferência elétrica capacitiva nos tecidos dérmico e adiposo. [Monografia]. Rio grande do Norte: Universidade Potiguar; 2007.
  48. Hantash, B.M.; Ubeid, A.A., Chang, H.; Kafi, R.; Renton, B. Bipolar fractional radiofrequency treatment induces neocollagenesis and neocollagenesis. Lasers in Surgery and Medicine, Jan/2009.
  49. Jorge, S.A.; Dantas, S.R.P.E. Abordagem multiprofissional do tratamento de feridas. São Paulo: Atheneu, 2003.
  50. Kede, M.P; Sabatovich, O. Dermatologia estética. São Paulo: Ed. Atheneu, 2004.
  51. Low, J.; Reed, A. Eletroterapia explicada: princípios e práticas. 3. ed. São Paulo: Manole, 2001.
  52. Maio, M. de. Tratado de Medicina Estética. São Paulo: Editora Roca, 2004.
  53. Santana, E.N.; Fernandes, M.R.; Oriá, R.B.; Brito, G.A.C. Estudo comparativo das alterações morfológicas da pele de humanos jovens, adultos e idosos em um estado do nordeste do brasil. Pesquisa Médica. Fortaleza, v.3, n. 1-4, p.44-49, dez/jan, 2000.
  54. Verrico, A.K; Moore, J.V. Expression of the collagen-related heat shock protein HSP47 in fibroblasts treated with hyperthermia or photodynamic therapy. Br J Cancer, 1997; 76(6):719-24.





Ana Paula Lopes Carvalho

Mestre em Psiquiatria pela Unifesp/EPM.

# Efeitos dermatológicos da terapia com lítio - psoríase

## *Dermatologic adverse effects of lithium - psoriasis*

Unitermos: psoríase, lítio, reação a drogas.

Uniterms: psoriasis, lithium, drug reaction.

### Resumo

*A ingestão de drogas pode resultar na indução de lesões de psoríase na pele clinicamente não envolvida em pacientes com psoríase, exacerbação da psoríase preexistente, ou precipitação da doença. Esta revisão enfoca lítio e psoríase.*

### Introdução

O lítio é um estabilizador de humor considerado, ainda hoje, o padrão ouro para a fase de “mania eufórica” e do tratamento de manutenção do transtorno bipolar do humor<sup>1</sup>. A inibição da enzima glicogênio sintetase kinase-3 (GSK-3); a diminuição do nível de glutamato – neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central (SNC); o aumento da atividade dos neurotransmissores norepinefrina e serotonina; e a regulação da cascata da proteína kinase C são propostos como os mecanismos de ação do lítio<sup>1</sup>.

É importante destacar que em pessoas saudáveis a litemia (dosagem sanguínea de lítio) é indetectável. Somente pacientes em terapia com este fármaco terão níveis dosáveis. No

início do tratamento a dosagem deve ser semanal, após um mês mensal e com a estabilização sérica a cada seis meses. O lítio é um metal alcalino e um cátion monovalente. Tem meia-vida de 24 horas e é excretado pelos rins. A janela terapêutica vai de 0,5 a 1,5 mEq/L. Devido a estreita janela terapêutica do lítio, o monitoramento dos níveis sanguíneos é necessário durante todo o tratamento<sup>2</sup>.

- Dosagem terapêutica: 0,6 a 1,2 mEq/L .
- Dosagem tóxica: acima de 1,5 mEq/L.
- Dosagem letal: acima de 3,0 mEq/L.

A necessidade de monitoramento sanguíneo e os efeitos colaterais do lítio diminuem a adesão ao tratamento<sup>3</sup>. As reações dermatológicas (Tabela 1) estão entre as mais comuns e trazem desconforto ao paciente. Assim, conhecer estes efeitos e a adequada intervenção diminui o sofrimento do paciente, aumenta a aderência ao tratamento, e incrementa a qualidade de vida.

O lítio pode induzir o aparecimento de dermatoses ou exacerbar uma condição preexistente da pele. Pode, também, tornar a doença de pele resistente à terapia dermatológica em andamento. Acne e psoríase são as dermatoses mais prevalentes associadas à terapia com lítio<sup>4</sup>.

**Tabela 1 - Efeitos dermatológicos do lítio**

- Acne e erupção acneiforme
- Aparecimento ou agravamento de psoríase preexistente
- Erupção maculopapular
- Erupção de natureza pruriginosa
- Alopecia
- Úlcera cutânea
- Dermatite herpetiforme
- Eczema
- Dermatite esfoliativa
- Foliculite
- Hidradenite supurativa

## Reações dermatológicas

O lítio foi aprovado pelo FDA (Food and drug Administration) para tratamento do TAB em 1970<sup>2</sup>. Apesar da superioridade da eficácia do lítio como estabilizador de humor no tratamento do TAB, este fármaco apresenta uma gama de efeitos sistêmicos que incluem muitos órgãos incluindo a pele. A psoríase e o rash psoriasiforme estão entre os principais efeitos colaterais cutâneos do lítio, resultando em estresse emocional severo e abandono do tratamento pelos pacientes.

A prevalência de reações dermatológicas em pacientes em uso de litioterapia varia de 3,4% a 45%. A erupção acneiforme foi mais prevalente em pacientes jovens entre 20 e 30 anos, enquanto a psoríase em pacientes em torno dos 50 anos de idade<sup>4</sup>.

### Alopecia

Outra reação possível é a queda de cabelo, que apresenta prevalência de 19% em pacientes que utilizam o lítio por muitos anos (regra para pacientes com o diagnóstico de TAB) e o afinamento dos fios em 23% dos casos<sup>5</sup>. A queda dos fios

pode ocorrer de semanas a anos após o início da terapia com lítio, geralmente leva de 4-6 meses para percepção de perda capilar. Pacientes em uso de lítio que desenvolvem alopecia devem ser investigados para função tireoidiana, uma vez que o medicamento afeta o funcionamento da glândula (hipotireoidismo secundário). A alopecia é reversível em ambos os casos: pelo uso de lítio (o cabelo volta a crescer normalmente quando o lítio é retirado) e devido ao hipertireoidismo (após o ajuste da função da glândula)<sup>5</sup>.

A inibição da síntese de prostaglandinas, o aumento do nível de neutrófilos circulantes e o aumento da liberação lisossomal de leucócitos são alguns dos mecanismos associados aos efeitos cutâneos do lítio<sup>2,4</sup>.

### Manejo

Para condições leves a moderadas o manejo inclui tratamento local e sistêmico e/ou a diminuição da dose do lítio e em casos graves a retirada e substituição da litioterapia. Esta decisão deve envolver o psiquiatra, uma vez que há poucas opções com esta eficácia para o tratamento de transtornos afetivos. Apesar das reações dermatológicas serem dose-dependentes, seu aparecimento não está relacionado à toxicidade sistêmica do lítio, pois aparecem em doses terapêuticas. A maioria das reações não é de caráter sério e na maior parte das vezes são reversíveis com a descontinuação do lítio ou desaparecem após um tempo de tratamento. Porém não devem ser ignoradas, principalmente em pacientes que são preocupados com os efeitos cosméticos, podendo não aderir ou abandonar o tratamento<sup>4,6</sup>.

### Psoríase e lítio

Psoríase é a reação cutânea ao lítio com maior número de relatos na literatura. A incidência de psoríase secundária à litioterapia é de 1,8% a 6%. A característica mais comum da psoríase induzida por lítio: placas extensas no couro cabeludo que se tornam resistentes ao tratamento; há ainda outras

## Transtorno afetivo bipolar

O transtorno afetivo bipolar (TAB) é definido pela presença de pelo menos dois episódios afetivos (mania, hipomania, depressão ou estado misto). A mania é caracterizada por humor eufórico ou irritável, menor necessidade de sono, agitação psicomotora, aceleração do pensamento (evidenciado pelo discurso), comportamento social desinibido, desatenção e dificuldade de concentração e aumento de atividades. O episódio depressivo apresenta perda da capacidade de sentir prazer ou humor depressivo, perda ou ganho significativo de peso, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimento de inutilidade e/ou culpa excessiva, desatenção e dificuldade de concentração, pensamentos recorrentes sobre morte (ideação suicida). O principal objetivo do tratamento é a estabilização do humor (Teng, 2004).

apresentações clínicas e morfológicas da psoríase. Dentre elas: psoríase pustular, psoríase da unha, pustulosis palmoplantar e artropatia psoriática<sup>2,4</sup>. Não há diferença histopatológica entre a psoríase secundária ao lítio e a primária<sup>2</sup>.

O lítio tem um papel na exacerbação de sintomas pré-existentes, indução de psoríase em pacientes predispostos com pele previamente saudável, e desencadeamento de psoríase pela primeira vez em pacientes sem história familiar ou pessoal da doença. Existe relação temporal com a piora da psoríase quando o lítio é iniciado e com a melhora quando o lítio é retirado.

O mecanismo de ação pelo qual o lítio leva à psoríase é ainda desconhecido. Os possíveis mecanismos envolvidos são: 1) A modulação em sistemas de segundos mensageiros como a adenil-ciclase e monofosfato de inositol; 2) A desregulação das citocinas pro-inflamatórias<sup>2</sup>.

As lesões ocorrem em dosagem de nível terapêutico do lítio, ainda assim é importante que a litemia seja realizada. O aparecimento das lesões após o início da litioterapia varia de semanas a meses. Geralmente a indução de um novo quadro demora mais que a piora de um preexistente<sup>4</sup>.

Como a depressão está fortemente associada à psoríase deve-se ter muito cuidado com a complexidade de situações nas quais um paciente bipolar na fase de depressão necessita de tratamento com o lítio. A produção de lesões psoriáticas está temporalmente relacionada à melhora dos sintomas do humor (da doença bipolar), provavelmente indicando saturação celular completa com os íons de lítio.

### Manejo

É importante investigar o papel do estresse e outros fatores psicológicos, assim como o uso de outras medicações em pacientes que apresentem piora ou surgimento da psoríase após o início da terapia com o lítio. A psoríase induzida pelo lítio pode ser tratada pelos métodos convencionais como esteroides tópicos, ceratolíticos, análogos da vitamina D, retinoides orais, terapia com psoralen e ultravioleta A, e metotrexate. Em alguns casos a psoríase será resistente ao tratamento e a retirada do lítio pode ser a alternativa, substituindo-se por outro estabilizador de humor. Outra opção é a redução da dose do lítio. As lesões da psoríase desaparecem após alguns meses da descontinuação da terapia com o lítio. É

## Summary

*Drug ingestion may result in induction of psoriatic lesions on clinically uninvolved skin in patients with psoriasis, exacerbation of preexisting psoriasis, or precipitation of the disease. This review focuses on lithium and psoriasis.*

muito importante destacar que o manejo do estabilizador de humor deve ser conduzido pelo psiquiatra responsável pelo paciente e este trabalho deve ser feito em conjunto<sup>2</sup>.

## Conclusão

O lítio é o estabilizador de humor padrão-ouro para o tratamento do transtorno afetivo bipolar e está associado a uma gama de efeitos colaterais. O aparecimento de sintomas dermatológicos está entre as principais causas de desconforto ao paciente e está associado à depressão, estresse e piora da qualidade de vida. O que coloca em risco a adesão ao tratamento psiquiátrico. Conhecer o risco e estabelecer um contato próximo com o psiquiatra torna-se uma conduta importante com a finalidade de trazer maior conforto ao paciente aliado a um incremento do prognóstico favorável.

## Referências bibliográficas

1. Strahl NR. Clinical study guide for the oral boards in psychiatry. 3th Edition. Washington: American Psychiatric Publishing. 2009; 187-195.
2. Jafferany M. Lithium and psoriasis: What primary care and family physicians should know. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2008; 10(6): 435-439.
3. Schatzberg AF, Cole JO and DeBattista C. Manual de psicofarmacologia clínica. 4ª. Edição. Rio de Janeiro, 2004:99.
4. Yeung CK and Chan HHL. Cutaneous adverse effects of lithium: epidemiology and management. Am J Clin Dermatol 2004; 5 (1): 3-8.
5. Mercke Y et al. Hair loss in psychopharmacology. Annals of Clinical Psychiatry 2000; 12(1): 35-42.
6. Sharma A and Padala PR. Lithium-induced rash. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2006; 8(6): 377.
7. Teng CT e Demetrio FN. Psicofarmacologia Aplicada – Manejo Prático dos Transtornos Mentais. Primeira Edição. São Paulo: Atheneu. 2004; 104-110.



# Novidades na pesquisa nacional

## Érica de O. Monteiro

Dermatologista colaboradora do Setor de Cosmiatria da Unidade de Cosmiatria, Cirurgia e Oncologia (UNICCO) do Departamento de Dermatologia da UNIFESP.

### *Up date in national research*

#### Considerações iniciais

Desde que me interessei pela subespecialização na área da Cosmiatria, objetivei aplicar o conhecimento teórico e experimental obtido na vida acadêmica na inovação da indústria voltada para medicamentos e cosméticos dermatológicos. Fiz residência médica em dermatologia na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), após obter título de especialista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), ingressei na área de subespecialização avançada em cosmiatria na própria UNIFESP e, atualmente, dedico horas do meu trabalho nessa instituição como dermatologista colaboradora da Unidade de Cosmiatria, Cirurgia e Oncologia (UNICCO), sob a orientação do mestre Dr. Sérgio Talarico. Também tive a oportunidade de fazer especialização no Centro de Cosmiatria da Universidade de Miami, sob a orientação da Dra. Leslie Baumann. Paralelamente, desempenhei várias atividades na indústria farmacêutica e de cosméticos como consultora médica, sob a orientação de conhecidos médicos mestres da indústria farmacêutica, como o lendário Dr. Márcio Falci e os Drs. Ernesto DallaVerde, Jorge Afiune e José Roberto Lazzarini.

Na indústria, trabalhei em diversas áreas, desde assuntos regulatórios, farmacovigilância, pesquisa e desenvolvimento até marketing médico, dentre outras. Sempre acreditei que o conhecimento científico acadêmico deveria servir para a me-

lhora da qualidade de vida do paciente e que fazer parceria com a indústria seria o caminho para transformar o conhecimento teórico em produtos de consumo para atender as necessidades da população. Em concordância com esse pensamento, nos últimos anos existe muita insistência, na literatura especializada, sobre a necessidade de que as instituições de pesquisa não fiquem isoladas, e tratem de se vincular mais fortemente ao setor produtivo, tornando-se mais relevantes e conseguindo, ao mesmo tempo, mais apoio e recursos<sup>1</sup>. De acordo com estudiosos da área de Pesquisa e Inovação, Simon Schwartzman (diretor do American Institutes for Research para o Brasil), hoje já não se fala tanto em sistemas de “Ciência e Tecnologia” ou “Pesquisa e Desenvolvimento”, mas sim, cada vez mais, em “Sistemas de Inovação”. Schwartzman cita que “A suposição é que, nos países mais desenvolvidos, a integração entre as instituições científicas e tecnológicas e o sistema produtivo se dá de forma muito mais completa e natural do que nos países em desenvolvimento, onde o setor científico e tecnológico tenderia a ficar mais isolado. Isto deveria ser compensado por um esforço dirigido e sistemático para aproximar a pesquisa do setor produtivo, através de diferentes tipos de incentivos financeiros e inovações institucionais<sup>1</sup>”.

Tudo que se possa fazer para aproximar a pesquisa do setor produtivo será muito bem-vindo. A dificuldade é que,

com a globalização crescente da economia, as atividades de pesquisa e desenvolvimento das grandes corporações tendem a se localizar em alguns lugares privilegiados nos países centrais, enquanto que as pequenas empresas tendem a operar pela compra de pacotes tecnológicos fechados<sup>1</sup>.

Por isto, a demanda por investimentos em pesquisa e desenvolvimento por parte de empresas privadas em países menos desenvolvidos deve ser incentivada para poder absorver o potencial de pesquisa dos centros acadêmicos que procuram trabalhar com conhecimento pioneiro das suas respectivas áreas.

Na Cosmiatria, uma das minhas áreas de interesse é o fotoenvelhecimento, dedico minhas horas de pesquisa no estudo da etiopatogenia do fotoenvelhecimento, no tratamento (clínico, cirúrgico, cosmético) e, principalmente, na sua prevenção (medidas de fotoproteção). O estudo do ácido hialurônico, tanto para uso tópico, como para uso injetável (para hidratação da derme e para preenchimento cutâneo) também é objeto dos meus interesses científicos.

Participei de vários projetos na indústria, levando os conhecimentos acadêmicos, e recentemente tive a satisfação de concluir mais um trabalho inovador que reúne os últimos avanços na área de prevenção e tratamento do fotoenvelhecimento, com a ação hidratante do ácido hialurônico (assuntos de meu interesse científico). Trata-se do lançamento, em 2010, da nova linha de fotoprotetores Filtrum da Libbs.

## Conhecimento básico sobre os filtros solares

As primeiras formulações de protetores solares datam de 1928 e tinham como intuito a proteção contra as queimaduras solares.

Embora desde a década de 30 a correlação entre a exposição solar e danos progressivos a pele já fosse conhecida, os protetores solares eram utilizados para estender o tempo de exposição, já que protegiam a pele do desconforto da queimadura, além de promoverem bronzeamento.

De acordo com Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº47 de 16 de março de 2006, filtros solares são substâncias que, quando adicionadas aos produtos para proteção solar, tem a finalidade de filtrar certos raios ultravioletas visando proteger a pele de efeitos danosos causados por essa radiação. Além disso, no Brasil, enquadram-se na categoria de cosméticos, como grau de risco 2, conforme RDC nº 211, pois são produtos com indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados quanto ao modo e restrições de uso<sup>2</sup>.

A eficácia dos filtros é dependente da sua capacidade de

absorção da energia radiante, que é proporcional à concentração dos compostos absorvedores e/ou refletores de radiação eletromagnética que o compõe, intervalo de absorção e comprimento de onda onde ocorre absorção máxima. A associação de diferentes filtros, químicos e físicos, em formulações é um recurso para melhorar a eficácia e potencializar o FPS. O valor do FPS consiste na razão entre o tempo de exposição à radiação ultravioleta necessário para produzir eritema na pele protegida pelo protetor solar e o tempo, para o mesmo efeito, com a pele desprotegida.

FPS = DEM (pele protegida)

DEM (pele desprotegida)

DEM = Dose eritematosa mínima

Por ser medida de eritema, evento biológico essencialmente desencadeado pela radiação UVB, o FPS não é considerado medida confiável para quantificação da proteção na faixa UVA. Foi somente em 2000 que Moyal e cols. apresentaram um método reprodutível e confiável para avaliação da proteção na faixa do UVA, método conhecido por Persistent Pigment Darkening (PPD)<sup>3</sup>. O método PPD tem como evento biológico-alvo a pigmentação imediata decorrente da fotoxidação da melanina pré-formada, decorrente da radiação UVA. O método é análogo ao método FPS, com a diferença de que o voluntário deve ser mais

moreno (para evidenciar a pigmentação) e o equipamento utiliza somente irradiação UVA. É recomendado que a relação do valor de FPS/PPD seja de 1/3, como ponto de equilíbrio entre proteção na faixa do UVB e UVA. Novos métodos para avaliação de eficácia fotoprotetora têm sido descritos, mais recentemente, na literatura, como o Teste do Cometa, que avalia a capacidade de proteção do DNA da célula, e o Fator de Proteção Imune, quantificando a proteção contra a imunossupressão<sup>3</sup>. O maior desafio a ser atingido pela ciência é o estabelecimento de métodos confiáveis e reprodutíveis de avaliação de fotoprotetores na capacidade de proteção contra o câncer de pele, identificando ativos e produtos seguros e eficazes que reduzam os índices de prevalência e mortalidade das neoplasias cutâneas malignas.

Os filtros são classificados em duas características principais: Filtros inorgânicos ou físicos e filtros orgânicos ou químicos. Os filtros inorgânicos são partículas de origem mineral capazes de refletir ou dispersar a luz ultravioleta que incide sobre a superfície cutânea, reduzindo a quantidade de energia que é absorvida pela pele e, desta forma, minimizando seus efeitos deletérios. Dentre os filtros inorgânicos, os mais utilizados são o dióxido de titânio e o óxido de zinco<sup>3</sup>. A principal característica dos filtros inorgânicos é sua elevada

fotoestabilidade, ou seja, sua capacidade de manter a eficácia fotoprotetora após longos períodos de radiação. Por outro lado, a mais importante restrição a seu uso é sua baixa cosmética decorrente da coloração branca que confere a pele. Esse efeito foi bastante minimizado pelo processo de redução do tamanho das partículas (micronização)<sup>5</sup>.

Os filtros orgânicos, por outro lado, são moléculas capazes de absorver a radiação ultravioleta e, desta maneira, reduzir a ação desta sobre o tecido cutâneo. Os filtros orgânicos podem ser divididos em filtros absorvedores de UVB, absorvedores de UVA e, mais recentemente, filtros de amplo espectro.

## Necessidades atuais para desenvolvimento dos filtros solares

Os produtos para proteção solar vêm mudando através dos anos, e são diferentes nos mercados regionais, segundo as diferentes necessidades dos consumidores e de acordo com o índice de ultravioleta (IUV), que mede o nível de radiação solar na superfície da terra (quanto mais alto, maior o risco de danos à pele). Somado a isso, tem-se observado o aumento das exigências de eficácia e segurança por parte dos consumidores, requisitos legais cada vez mais estreitos e legislações mais rigorosas. Além disso, o mercado tende a exigir produtos que além de eficazes contra a radiação solar, tenham boa cosmética (odor, espalhabilidade, toque seco) e que agreguem benefícios para o tratamento da pele, como melhora da hidratação, uniformização da cor, ação antirugas, dentre outros). O desenvolvimento de um sistema que atenda estas características passa pela seleção apropriada da associação de filtros UV, escolha dos demais constituintes da formulação e na execução da investigação experimental da formulação.

Os fotoprotetores modernos, para oferecer a alta proteção necessária, associam diferentes filtros orgânicos em conjunto com filtros inorgânicos. Desta maneira, as concentrações individuais necessárias de cada filtro são reduzidas e, por consequência, eventuais efeitos adversos. Outro benefício da combinação é a ação sinérgica de alguns filtros, potencializando a ação fotoprotetora. Mais recentemente, a adição de ativos contra o fotodano nas formulações de filtros solares vem crescendo. Ativos como antioxidantes, reparadores celulares e moléculas com atividade anti-inflamatória vem sendo estudados na tentativa de reduzir o dano UV induzido.

Dentre os agentes antioxidantes tópicos, a vitamina E (tocoferol) é que apresenta o maior nível de evidência na literatura, sendo a mais utilizada nas formulações, devido a sua boa compatibilidade em produtos tópicos<sup>6-8</sup>.

## Além da proteção - conceito de fotoproteção multifuncional

A linha de fotoprotetores Filtrum iniciou seu primeiro lançamento com o Filtrum HT FPS 20. Na ocasião, inovou o mercado de filtros solares com a disponibilização de um filtro hipoalergênico, hidratante, não comedogênico, dermatologicamente testado, de alta confiança para uso em atividades do dia a dia e totalmente desenvolvido no Brasil.

Agora a linha Filtrum evoluiu quantitativamente e qualitativamente, oferecendo uma ampla variedade de produtos adaptáveis às diferentes situações e necessidades dos pacientes e agregando as novas tecnologias disponíveis para melhorar as propriedades fotoprotetoras de filtro para uso tópico. O conceito da nova linha Filtrum atende as necessidades dos pacientes que possuem uma rotina agitada e sem tempo

de usar produtos para tratar a pele das agressões do meio ambiente, como sol do dia a dia, ressecamento, frio e vento, poluição etc., mas que querem proteger sua pele dos riscos causados por esses agressores.

Com base em todos esses conceitos, criou-se a Linha Filtrum com o lançamento de quatro produtos com o conceito de multifuncionalidade. Além de filtros que proporcionam fotoproteção contra raios UVB, possui proteção contra raios UVA, respeitando a recomendação da proporcionalidade de 1/3, possui ativos para cuidados diários da pele.

Não basta o filtro proteger contra a radiação ultravioleta do sol, ele deve impedir o ressecamento e a desidratação da pele, proteger contra os radicais livres formados como subproduto do metabolismo celular, devem ter alta performance cosmética para aumentar a aderência do paciente e serem de amplo espectro.

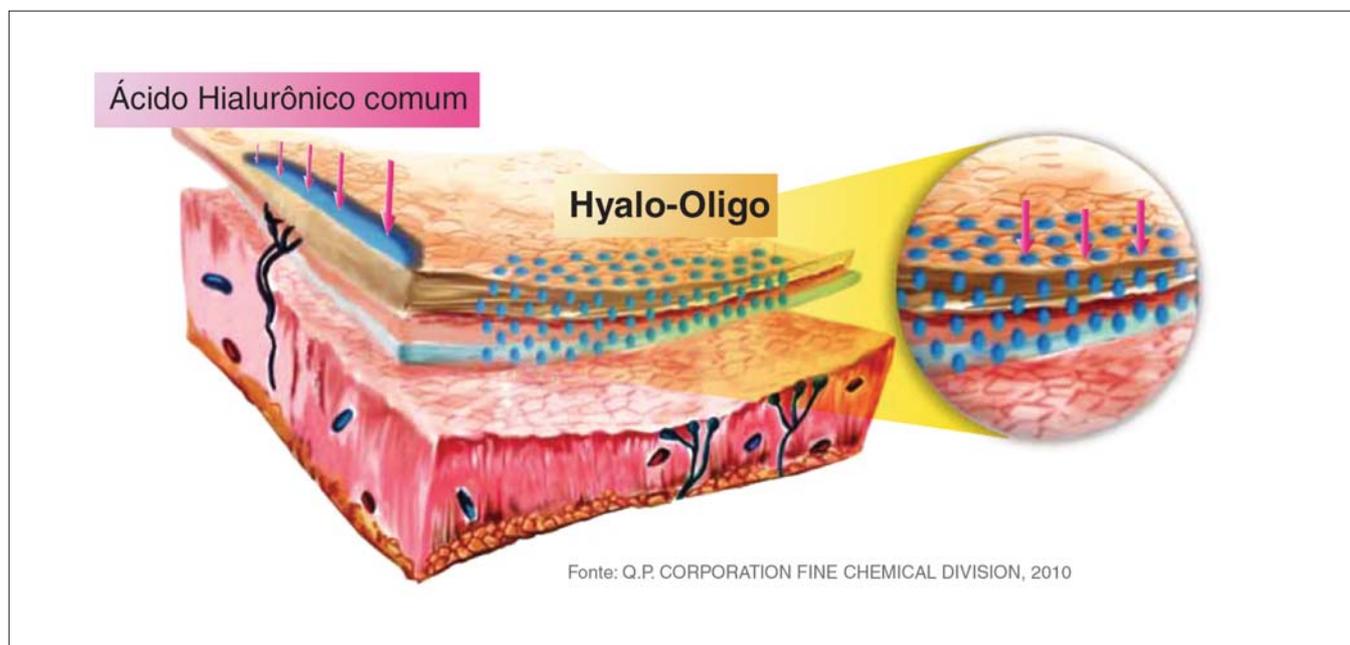
## Da pesquisa ao desenvolvimento do Filtrum HT 30

Filtrum HT 30 é um fotoprotetor com hidratante, que foi desenvolvido para pacientes com a pele seca ou ressecada devido a tratamentos cosméticos.

Proporciona hidratação intensa, pois retém a água e hidrata profundamente, devido a combinação sinérgica de ativos presentes no Complexo Hidra + (mais).

**Complexo Hidra + contém: Hyalo oligo + Emulmetik + Pentavitin**

- Hyalo oligo: pequenas cadeias de ácido hialurônico que aumentam em duas vezes a hidratação da pele comparado ao ácido hialurônico comum (Figura 1).



**Figura 1** - Hyalo oligo são pequenas cadeias de ácido hialurônico que aumentam em duas vezes a hidratação da pele comparado ao ácido hialurônico comum.

- **Pentavitin:** complexo de carboidratos com forte ação de atração e retenção da água.
- **Emulmetik:** fosfolipídio semelhante ao constituinte das membranas celulares que possui propriedades de reestruturação, formação de filme e hidratação.

A ação sinérgica dos ativos do complexo hidra + faz com que o produto final seja mais que um protetor solar, além de proteger contra ação das radiações UVA, UVB e da luz visível, também mantém a hidratação da pele.

## Considerações finais

Apesar de todas as dificuldades que passam os médicos nas condições de trabalho oferecidas no Brasil, poucas coisas são mais recompensadoras que o agradecimento do paciente que tem sua enfermidade tratada ou que tenha seu desconforto minimizado através da ação de nossa atividade médica. Para nós que trabalhamos com pesquisa, desenvolvimento e inovação (PDI) na área acadêmica e na indústria o bem estar dessa sensação retorna multiplicado por saber da enorme quantidade de pessoas que são beneficiadas com a transformação do “conhecimento científico” em “medicamentos inovadores” nas prateleiras das farmácias. Trabalhar com PDI é transformar o sonho do pesquisador na realidade para o consumidor final.

## Referências bibliográficas

1. Schwartzman S. A pesquisa científica e o interesse público. Revista Brasileira de Inovação 1, n.2, pp. 361-395, 2002b. Disponível em [www.schwartzman.org.br/simon/pesquisa\\_cientifica\\_interesse\\_publico.pdf](http://www.schwartzman.org.br/simon/pesquisa_cientifica_interesse_publico.pdf) Acesso em 02 jan 2011.
2. Brasil. ANVISA. Resolução RDC n. 47, de 16 de março de 2006. Aprova o regulamento técnico “lista de filtros ultravioletas permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes”. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 17 mar. 2006.
3. Schalka S., Addor F. Protetores solares. RBM Rev. Bras. Med., v.65, n. esp., p.6-11, 2008.
4. Shaath NA. The chemistry of ultraviolet filters In: Shaath, N.A. (Ed.). Sunscreens: regulations and commercial development. 3. ed. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group, 2005. cap.13, p.217-238. (Cosmetic Science and Technology Series, v.28).
5. Schlossman D, Shao Y. Inorganic ultraviolet filters In: Shaath, N.A. (Ed.). Sunscreens: regulations and commercial development. 3. ed. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group, 2005. cap.14, p.239-280. (Cosmetic Science and Technology Series, v.28).
6. McVean M, Liebler DC. Inhibition of UVB induced DNA photodamage in mouse epidermis by topically applied alpha-tocopherol. Carcinogenesis, v.18, n.8, p.1617-22, 1997.
7. Krol ES, Kramer- Stickland KA, Liebler DC. Photoprotective actions of topically applied vitamin E. Drug Metab. Rev., v.32, n.3-4, p.413-20, 2000.
8. Filipe P e cols. Contrasting action of flavonoids on phototoxic effects induced in human skin fibroblasts by UVA alone or UVA plus cyamemazine, a phototoxic neuroleptic. Photochem. Photobiol. Sci., v.4, n.5, p.420-8, 2005.