



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Daniel Fernandes Melo

Concordância entre a microscopia confocal de refletância, a tricoscopia e a histopatologia na avaliação do lúpus discoide do couro cabeludo

Rio de Janeiro

2019

Daniel Fernandes Melo

Concordância entre a microscopia confocal de refletância, a tricoscopia e a histopatologia na avaliação do lúpus discoide do couro cabeludo

Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Baptista Barcaui

Coorientador: Prof. Dr. Juan Manuel Piñeiro Maceira

Rio de Janeiro

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

M528 Melo, Daniel Fernandes.
Concordância entre a microscopia confocal de refletância, a tricoscopia e a histopatologia na avaliação do lúpus discoide do couro cabeludo / Daniel Fernandes Melo – 2019.
47 f.

Orientador: Carlos Baptista Barcaui.
Coorientador: Juan Manuel Piñeiro Maceira.
Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Lúpus eritematoso discoide – Teses. 2. Microscopia confocal - Teses. 3. Alopecia – Teses. 4. Dermoscopia - Teses. I. Barcaui, Carlos Baptista. II. Piñeiro-Maceira, Juan Manuel. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.5-002.52

Bibliotecária: Kalina Silva CRB7/4377

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Daniel Fernandes Melo

Concordância entre a microscopia confocal de refletância, a tricoscopia e a histopatologia na avaliação do lúpus discoide do couro cabeludo

Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 12 de novembro de 2019.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Baptista Barcaui
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Coorientador: Prof. Dr. Juan Manuel Piñeiro Maceira
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.^a Dra. Maria de Fátima Guimarães Scotelaro Alves
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.^a Dra. Flávia de Freire Cassia
Hospital Federal da Lagoa

Rio de Janeiro

2019

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família, base e razão principal da minha existência. Que a concretização desta pesquisa seja mais uma razão para celebrarmos juntos em dias leves e felizes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a concretização deste trabalho. Começo pelos meus pais Nadia Liberato Fernandes e José Maximiano de Melo Junior, a quem devo a vida e a base de minha formação moral e acadêmica. Obrigado por sempre persistirem e colocarem minha educação muitas vezes à frente de seus próprios sonhos.

Agradeço a minha irmã Monique, grande exemplo de superação e reinvenção constante, pelo companheirismo e cumplicidade que só a amizade fraternal possui.

Nenhum agradecimento seria suficiente à minha amada esposa Clarisse, companheira de mais de 20 anos de caminhada, que me presenteou com meus dois grandes mestres: Felipe e Livia, dando a mim a honra de chamá-los de filhos nesta vida.

Reforço também meu apreço aos colegas de trabalho, que sempre me inspiram com grandes ideias e sempre me levam a crer que o trabalho em conjunto supera em muito o individual. Nesse grande e valioso grupo, destaco o apoio das amigas e dermatologistas Luciana Lemes, Violeta Tortelly, Flavia Weffort e Taynara Barreto, que compartilham o amor pela tricologia e compõem hoje, certamente, minha família profissional.

Agradeço às minhas queridas secretárias, que são grandes pilares para meu atribulado dia-a-dia profissional, Valeria Martins, Milena Dias, Nayane Queiroz e Dorimar Rufino pelo apoio dado durante todo o período de preparo deste material.

Expresso minha gratidão aos residentes, funcionários e professores da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), esta casa que me acolheu sempre com tanto carinho e de braços abertos. Um particular agradecimento ao técnico Hércio Ferreira que, sempre cooperativo, executou com empenho e presteza funções adicionais às que já possuía, em prol da realização deste projeto.

Agradeço também aos coautores do trabalho, que compartilharam suas preciosas experiências em diversos campos do conhecimento com tanta dedicação e comprometimento. Professora Carla Jorge, estatística tão gabaritada quanto gentil, com sua disponibilidade permanente em se doar para o universo das pesquisas. Professores Pellacani e Ardigò, experts na área que, com tamanha humildade dividiram experiências para o constante aprimoramento do nosso trabalho. Professor Carlos Barcaui, por aceitar prontamente me orientar, com perfil sempre ponderado e equilibrado e Professor Juan Piñeiro-Maceira que dedicou tanto de seu tempo em explicações minuciosas da histopatologia com capricho que lhe é peculiar. Nathalie

Carvalho e Amanda Mota que, de estimadas colegas passaram a grandes amigas, graças ao envolvimento próximo que esta pesquisa nos proporcionou.

Por fim e, em todos os âmbitos, reforço meu estado constante de gratidão a Deus por ter me dado, ao longo dos anos, muito mais do que preciso e muito mais do que mereço.

Quem caminha sozinho pode até chegar mais rápido, mas aquele que vai acompanhado com certeza vai mais longe.

Clarice Lispector

RESUMO

MELO, Daniel Fernandes. **Concordância entre a microscopia confocal de refletância, a tricoscopia e a histopatologia na avaliação do lúpus discoide do couro cabeludo.** 2019. 47f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

A Microscopia Confocal de Refletância (MCR) já foi utilizada na avaliação de diversas afecções cutâneas inflamatórias, incluindo o lúpus eritematoso discoide (LED) da pele e, suas características têm sido correlacionadas com a histopatologia (HP) convencional. No entanto, MCR ainda não vem sendo amplamente empregada na tricologia. Poucos relatos e somente alguns dados preliminares de estudos sugerem o uso da MCR como uma ferramenta complementar no campo das alopecias. Este estudo objetiva correlacionar as principais características do LED do couro cabeludo vistas à MCR com a tricoscopia (dermatoscopia do couro cabeludo) e os achados da HP em espécimes de biópsias obtidos de uma mesma área afetada. Este é um estudo observacional, analítico e transversal envolvendo 12 pacientes com diagnóstico clínico estabelecido de LED do couro cabeludo. Os pacientes foram submetidos à fotografia clínica global, tricoscopia e examinados com MCR em uma determinada área. Em seguida, no mesmo local, foram coletados dois fragmentos através de biópsia por punch de 4mm para posterior análise HP. A análise estatística entre os achados da MCR e da HP no LED do couro cabeludo revelou uma concordância global similar à encontrada no LED da pele. Sete dos 11 achados avaliados tiveram concordância superior a 75%. Foram também comparadas as características da MCR com três de seus achados tricoscópicos correspondentes, para subsequente investigação da concordância com a HP. A análise estatística, por sua vez, mostrou uma melhora da concordância (86%) quando as técnicas não invasivas foram utilizadas em conjunto. A correlação consistente entre a MCR e a HP observada neste estudo reforça a confiabilidade da MCR no diagnóstico do LED do couro cabeludo. Ela pode, portanto, ser considerada uma ferramenta promissora para a avaliação microscópica do LED do couro cabeludo e apresenta características similares às encontradas no LED de outros sítios corporais. Associando exame clínico, tricoscopia e MCR, os dermatologistas terão um arsenal não invasivo para uma melhor avaliação das afecções dos cabelos e couro cabeludo, o que certamente trará benefícios aos pacientes acometidos.

Palavras-chave: Microscopia confocal de refletância. Lúpus eritematoso. Alopecia. Tricoscopia. Métodos de imagem.

ABSTRACT

MELO, Daniel Fernandes. **Concordance among *in vivo* reflectance confocal microscopy, trichoscopy and histopathology in the evaluation of scalp discoid lupus.** 2019. 47f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Reflectance Confocal Microscopy (RCM) has been used for the evaluation of several inflammatory skin conditions, including skin discoid lupus erythematosus (DLE) and has been correlated with conventional histopathology (HP). However, RCM is not being widely used in trichology. Few reports and just preliminary data suggest the use of RCM as a complementary tool in alopecias. This study aims to correlate the major RCM features of scalp DLE with trichoscopy (scalp dermoscopy) and HP findings of biopsy specimens obtained from the same lesions. This is an observational, analytical, and cross-sectional study involving 12 patients with a clinically established diagnosis of scalp DLE. Patients underwent global clinical photograph, trichoscopy and RCM examination in the same site followed by two 4-mm punch biopsy specimens for HP analysis. Statistical analysis of the agreement between RCM and HP features disclosed an overall agreement similar to skin DLE. Seven of the eleven features evaluated had agreement superior to 75%. We also evaluated RCM features associated with three of their corresponding trichoscopic findings for further investigation of their agreement with HP. Statistical analysis showed an enhancement with agreement of 86% when the non-invasive techniques are used together. Consistent correlation between RCM and HP observed in our study supports the reliability of RCM in the diagnosis of scalp DLE. Therefore, RCM may be considered a promising tool for scalp DLE microscopic evaluation and presents similar RCM features to DLE in other body sites. By associating clinical, trichoscopic and RCM evaluation, dermatologists will have a non-invasive arsenal for the assessment of hair and scalp disorders, benefiting patients.

Keywords: Reflectance confocal microscopy. Lupus erythematosus. Alopecia. Trichoscopy. Imaging technique.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Sequência das ilustrações dos passos mais importantes para a aquisição das imagens com o Vivascope® 1500	20
Quadro 1 – Correspondência entre MCR e HP no LED.....	23
Figura 2 – Imagens clínicas e tricoscópicas do LED do couro cabeludo	29
Figura 3 – Imagens da HP do LED do couro cabeludo	30
Figura 4 – Imagens da MCR do LED do couro cabeludo	31
Quadro 2 – Comparação entre as concordâncias entre os métodos (HP e MCR) para 11 critérios avaliados em 12 pacientes	33
Quadro 3 – Comparação entre as concordâncias entre os métodos (HP e MCR + Tricoscopia) para três critérios avaliados em 12 pacientes	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
HP	Histopatologia
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
JDE	Junção dermo-epidérmica
LECC	Lúpus eritematoso cutâneo crônico
LED	Lúpus eritematoso discoide
LPP	Líquen plano pilar
MCR	Microscopia confocal de refletância
H&E	Hematoxilina e Eosina
PAS	Ácido periódico de Schiff
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	13
1	REVISÃO DA LITERATURA	15
1.1	Lúpus Eritematoso Discoide	15
1.1.1	Conceitos iniciais	15
1.1.2	Aspectos clínicos	15
1.1.3	Tratamento	16
1.1.4	Tricoscopia	16
1.1.5	Histopatologia	17
1.1.6	Novas perspectivas	17
1.2	Microscopia Confocal de Refletância	18
1.2.1	Conceitos gerais	18
1.2.2	MCR e LED do couro cabeludo	23
2	Justificativa	24
3	OBJETIVOS	25
3.1	Objetivo primário	25
3.2.	Objetivo secundário	25
4	METODOLOGIA	26
4.1	Casuística e Pacientes	26
4.1.1	<u>Tipo de estudo</u>	26
4.1.2	<u>Universo amostral</u>	26
4.1.3	<u>População alvo</u>	26
4.1.4	<u>Recursos</u>	26
4.1.5	<u>Critérios de inclusão</u>	27
4.1.6	<u>Critérios de exclusão</u>	27
4.2	Pacientes	28
4.3	Métodos	28
4.3.1	<u>Descrição dos métodos</u>	28
4.3.2	<u>Análise estatística</u>	32
5	RESULTADOS	33
6	DISCUSSÃO	35

CONCLUSÃO	37
REFERÊNCIAS	38
APÊNDICE A – Ficha de Identificação	40
APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	41
APÊNDICE C – Ficha de Histopatologia (HP)	43
APÊNDICE D – Ficha de Microscopia Confocal de Refletância (MCR)	44
ANEXO - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa	45

INTRODUÇÃO

Lúpus eritematoso discoide (LED) é o subtipo mais comum de lúpus cutâneo crônico e afeta predominantemente áreas fotoexpostas como face, porção superior do tronco e couro cabeludo¹. Caracteriza-se clinicamente pela presença de placas circulares, de limites bem demarcados, com graus variados de eritema, escamas, telangiectasias e alteração da pigmentação. Na ausência de pronto tratamento, pode levar à atrofia da pele afetada e alopecia cicatricial definitiva^{2,3}. Lesões recentes e ativas usualmente cursam com eritema, enquanto doença de longa duração frequentemente apresenta-se com áreas atróficas permeadas por discromia, rolhas córneas e escamas grossas e aderentes⁴. LED acomete mais as mulheres e, o couro cabeludo pode estar afetado em alguns casos¹. Do ponto de vista clínico, as lesões de LED do couro cabeludo podem ser assintomáticas ou causarem prurido, dor e/ou sensibilidade local. A tricoscopia é uma ferramenta útil que tem mostrado grande valor em diversas afecções do couro cabeludo, contribuindo com a realização de diagnósticos precoces, biópsias guiadas e seguimento clínico para avaliação de terapias instituídas. Infelizmente, em alguns casos a tricoscopia não fornece informações suficientes sobre o status da doença⁵. Os achados tricoscópicos mais característicos do LED são: pontos amarelos, vasos de grosso calibre, pigmentação marrom dispersa e pontos vermelhos foliculares^{6,7}. Lesões de LED sem atividade e de longa evolução diferem das lesões ativas pela presença de áreas vermelho-leitosas desestruturadas e com perda de aberturas foliculares^{6,7}. O diagnóstico histopatológico pode também, em alguns casos, ser desafiador, na dependência do estágio evolutivo da doença, das características histopatológicas encontradas e, alguns critérios podem estar ausentes, em função da inadequada escolha do local para a biópsia³. Ademais, novas técnicas para a avaliação não invasiva das afecções do couro cabeludo vêm sendo almejadas. Biópsias nessa área anatômica não são facilmente aceitas pelos pacientes, em função da sensibilidade local, dor, sangramento e cicatrizes pertinentes ao procedimento^{5,8}. Microscopia confocal de refletância (MCR) surge como uma alternativa à biópsia convencional para a confirmação diagnóstica de LED. Trata-se de uma técnica não invasiva, que permite avaliação em tempo real das camadas mais superficiais da pele, com alcance até a porção mais alta da derme reticular e resolução próxima à fornecida pela HP^{3,4,8-12}. A MCR tem sido utilizada em diversas condições inflamatórias da pele, como o LED cutâneo e já demonstrou boa correlação com a HP convencional^{2,3,4,8-10,13}. No entanto, a MCR ainda não vem sendo amplamente empregada na tricologia¹³. Poucos relatos e somente alguns dados preliminares de estudos sugerem o uso da MCR como uma ferramenta

complementar no campo das alopecias^{5,10,12-15}. Uma possível explicação para o reduzido número de publicações nas afecções do couro cabeludo seria a dificuldade de execução da técnica em áreas pilosas e convexas. Essas características prejudicariam a aquisição de imagens de boa qualidade¹³. Os achados vistos à MCR no LED da pele foram descritos por Ardigò et al.⁴ e posteriormente correlacionados com a HP, mostrando concordância entre os métodos^{2,3,4}. Entretanto, não há dados na literatura pesquisada (base de dados Pubmed) sobre estudos que avaliem a concordância entre MCR e HP para o LED do couro cabeludo. A partir dessa experiência prévia, este estudo objetiva correlacionar as principais características do LED do couro cabeludo vistas à MCR com a tricoscopia e os achados da HP em espécimes de biópsias obtidas de mesmas lesões.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Lúpus Eritematoso Discoide

1.1.1 Conceitos iniciais

Lúpus eritematoso cutâneo crônico (LECC) é atualmente o termo mais aceito para expressar as diversas formas de apresentação do lúpus eritematoso na pele; incluindo a forma tímida, o LED e a paniculite lúpica. O LED é o subtipo dominante desse grupo e dada a raridade das demais formas, habitualmente é usado como sinônimo de lúpus cutâneo crônico. Classicamente acomete o polo cefálico e a região cervical, mas pode estar presente em qualquer área da superfície corporal¹. O envolvimento do couro cabeludo ocorre em até 10% dos casos e pode, inclusive, estar restrito a essa topografia nos pacientes afetados pela doença⁴. Do ponto de vista epidemiológico, as mulheres são entre duas e três vezes mais acometidas do que os homens, a idade média dos pacientes é de aproximadamente 40 anos e crianças são raramente afetadas pela doença. A evolução para a forma sistêmica acontece somente na minoria dos casos¹. Embora o lúpus ainda não tenha sua etiologia completamente elucidada, sabe-se que representa uma causa comum de alopecia cicatricial primária, por gerar destruição das células indiferenciadas localizadas na região do istmo folicular (bulge)^{2,3}.

1.1.2 Aspectos clínicos

Clinicamente, as lesões de LED podem variar de assintomáticas a intensamente desconfortáveis, manifestando-se com prurido, ardência, dor e sensibilidade local. Na fase aguda da doença, máculas ou pápulas eritemato-violáceas, redondas ou ovaladas e bem demarcadas vão gradativamente formando uma ou mais placas de alopecia com atrofia variável, telangiectasias, escamas aderentes e tamponamento folicular¹. No couro cabeludo, a área da coroa é a mais atingida pelo LED e, com o passar do tempo, há uma expansão centrífuga da placa, com substituição do eritema central por uma área branco-leitosa, representando a fibrose

tecidual. Sobretudo em pacientes com fototipos mais altos, é possível observar uma hiperpigmentação periférica característica. Outra modificação relevante que ocorre nas lesões tardias do LED é o desaparecimento dos óstios foliculares, inicialmente preservados, o que confere o caráter cicatricial e irreversível da alopecia nessa condição^{1,7}. Os diagnósticos diferenciais clínicos na fase aguda da doença devem ser feitos com outras alopecias em placa, como por exemplo a alopecia areata, dermatofitose, tricotilomania e infecções bacterianas do couro cabeludo¹. Na fase tardia, devem ser considerados como possíveis diferenciais as alopecias cicatriciais como o líquen plano pilar, a pseudopelada e até mesmo a alopecia cicatricial central centrífuga⁸.

1.1.3 Tratamento

O tratamento preconizado para os pacientes com LED varia entre os autores, mas como consenso, devem ser instituídas medidas rígidas de fotoproteção, pois a radiação ultravioleta funciona como gatilho para a agudização da doença. Além disso, devem ser iniciadas terapias tópicas e/ou sistêmicas, de acordo com a fase da doença, sintomas apresentados e extensão do quadro. Dentre as opções disponíveis estão os corticoides tópicos, intralesionais e sistêmicos, os antimaláricos, os retinoides e diversos imunossuppressores não esteroides como o metotrexato e a ciclosporina, sempre ministrados sob orientação e acompanhamento de um especialista¹.

1.1.4 Tricoscopia

Os aspectos mais característicos da tricoscopia do LED recente são: vasos ramificados de grosso calibre, com espessura comparável com a de pelos terminais; pontos amarelos grandes, que correspondem a tampões ceratósicos foliculares; descamação inter e perifolicular; pigmentação marrom dispersa, oriundas da distribuição moteada da melanina; pontos vermelhos que representam o plexo vascular peripilar viável através da epiderme atrófica e pontos cinza-azulados em padrão “salpicado” que sugerem a presença de incontinência pigmentar^{6,7}. Os aspectos mais característicos do LED tardio são: desaparecimento dos óstios

foliculares, representados por áreas brancas de fibrose com ausência de estruturas; áreas vermelho-leitosas e vasos arboriformes finos ao redor de pontos amarelos.

Os principais diagnósticos diferenciais tricoscópicos do LED são: carcinoma basocelular, dermatite seborreica, psoríase, dermatomiosite, ceratose actínica, líquen plano pilar, pseudopelada e penfigoide cicatricial^{6,7}.

1.1.5 Histopatologia

Os achados histopatológicos, por sua vez, dependem da seleção do sítio de biópsia, bem como da fase da doença. Idealmente, deve ser biopsiada uma área sintomática, contendo ainda folículos residuais. Em geral, clinicamente, essa área pode ser identificada pela facilidade de extração de folículos anágenos com um leve puxão (teste de tração). O padrão mais frequentemente visto à HP do LED é o de dermatite de interface vacuolar com ceratinócitos apoptóticos (necróticos) ao longo da camada basal e da junção dermo-epidérmica (JDE) na área entre os folículos afetados¹⁶. O infiltrado é tipicamente linfo-plasmocitário e predominantemente acomete a derme superficial, podendo estar presente também na epiderme, em torno dos vasos sanguíneos e das glândulas écrinas. As glândulas sebáceas também podem ser afetadas, estarem reduzidas e até mesmo destruídas pelo infiltrado e a região do istmo parece ser a área de maior concentração da celularidade na doença. Outros achados descritos na HP do LED são: espessamento da membrana basal, incontinência pigmentar, presença de vasos dilatados, espessamento e degeneração do colágeno além de adelgaçamento e desorganização da arquitetura epidérmica^{4,16}. A presença de dilatação do infundíbulo e tamponamento folicular também são clássicas e vista em diversas biópsias de LECC do couro cabeludo¹⁶.

1.1.6 Novas perspectivas

Atualmente, a HP representa o método mais consagrado para a confirmação diagnóstica de LED, mas sabe-se também que o uso da dermatoscopia como ferramenta complementar aumentou a precisão do diagnóstico se comparada à avaliação clínica isolada. A preocupação em realizar a detecção correta e precoce dessa doença vem estimulando o desenvolvimento

constante de novas técnicas menos invasivas, que possam oferecer dados comparáveis aos classicamente já descritos através da HP. Nesse sentido, a MCR tornou-se promissora como importante auxiliar à dermatoscopia e à HP, por permitir a compreensão de diversos aspectos patológicos da pele, sendo capaz de examinar o tecido em tempo real, com alta precisão e resolução de imagem semelhante à obtida pela HP, chegando à obtenção de diagnósticos precisos de forma rápida e não invasiva.

1.2 Microscopia Confocal de Refletância

1.2.1 Conceitos gerais

O microscópio confocal foi inventado por Marvin Minsky em 1957. Entretanto, foi necessário o desenvolvimento de uma fonte de luz adequada e tecnologia computadorizada, para que fosse possível a sua utilização na pele humana. O primeiro relato do uso do microscópio confocal no modo reflectante *in vivo*, na pele humana, ocorreu em 1995^{17,18}.

Vários aparelhos foram produzidos até hoje, mas somente dois modelos foram comercializados: o *vivascope*® 1500 e 3000; esse último possui lente de diâmetro menor, o que o torna mais acessível para as áreas curvas da face. Nesse estudo, será utilizado o modelo *vivascope*® 1500.

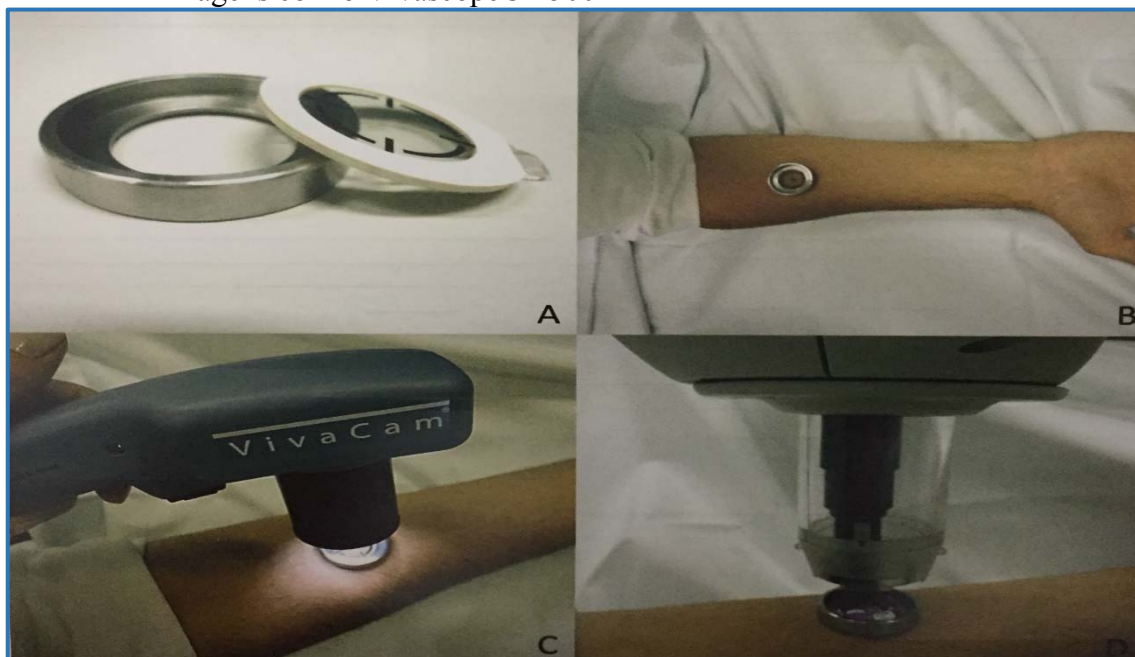
O *vivascope*® utiliza o laser de diodo, que possui comprimento de onda de 830 nanômetros (nm) e lentes objetivas de 30x de aumento. A resolução lateral é de 0,5-1 micrômetros (µm) e a axial é de 1-5µm. A profundidade da imagem varia de 200-300µm permitindo a visualização da epiderme e da derme superior. A potência do laser é menor que 30mW e, sendo assim, não causa dano à pele ou aos olhos. Esse aparelho emite luz que ilumina um pequeno ponto, no interior da área escolhida. A luz é refletida, passando através de uma pequena abertura (*pinhole*) e, a seguir, a imagem é formada no detector. O *pinhole* não permite que a luz refletida, a partir de outro ponto do tecido, alcance o detector. Desta forma, somente a luz que está no foco (confocal) é detectada. Para a obtenção da imagem da lesão inteira, diversos pontos devem ser capturados formando um mosaico com área de até 8x8mm. A MCR

também pode produzir imagens verticais (*Z stacks*) com a captura sequencial em alta resolução desde a superfície até a profundidade de 200-300 μm ^{9,10,17,18}.

O contraste das imagens confocais ocorre pelas variações naturais do índice de refração das organelas e microestruturas nas diferentes camadas da pele, sem a necessidade de corantes ou marcadores fluorescentes. As imagens produzidas são em preto e branco, com escalas intermediárias de cinza e a interpretação das mesmas baseia-se no reconhecimento dos padrões de refringência das estruturas intracelulares e teciduais^{17,18}. A ceratina por exemplo, apresenta diferentes refrações conforme a diferenciação dos ceratinócitos. À medida que se torna mais maduro, o peso molecular da ceratina em seu interior aumenta, tornando-o mais refringente e produzindo, por conseguinte, uma imagem confocal em um tom branco mais brilhante. Já a melanina, por si só, possui um índice de refração mais alto que dos ceratinócitos, aparecendo no exame como estrutura de coloração branca muito brilhante^{9,10,17,18}. Todos os achados confocais encontrados fisiologicamente serão resumidos adiante para melhor compreensão do estudo.

O exame é realizado de forma simples, seguindo as etapas descritas a seguir: inicialmente um adesivo circular é colado em um anel metálico. Uma gota de óleo é adicionada na parte central do adesivo. O conjunto “adesivo + anel metálico + óleo” é fixado na pele do paciente, já previamente tricotomizada, garantindo que a área a ser estudada esteja na parte central do conjunto. Encaixa-se a Vivacam® (dermatoscópio da MCR) ao anel para captura da imagem dermatoscópica da área de interesse. Após, gel de ultrassom é inserido na área central do adesivo que ficará em contato com a ponteira do aparelho^{17,18}. Por fim, acopla-se o aparelho de MCR para obtenção das imagens confocais (Figura 1).

Figura 1 – Sequência de ilustrações dos passos mais importantes para a aquisição das imagens com o Vivascope® 1500



Fonte: Rezze e Casagrande¹⁷.

Nas escalas de cinza da microscopia confocal, as estruturas com maior brilho possuem um alto índice de refração. Os componentes da pele com alto índice de refração são: melanina (n=1,72), ceratina (n=1,51) e colágeno (n=1,43). Esses componentes aparecem brilhantes, circundados pela epiderme mais escura (n=1,34) e derme (n=1,41)^{17,18}.

Para a correta interpretação das imagens da pele anormal, faz-se necessário um breve resumo das características da pele normal vistas à MCR. Na epiderme, os ceratinócitos se maturam e constituem quatro camadas distintas, que podem ser diferenciadas pela MCR segundo suas características arquiteturais e citológicas. A camada córnea, mais superficial, é composta por ceratinócitos grandes, brilhantes, achatados e anucleados (corneócitos poligonais) e varia de espessura conforme o sítio anatômico e a exposição solar recebida ao longo dos anos. A camada granulosa também possui ceratinócitos poligonais, contendo grânulos de cerato-hialina no citoplasma e núcleo grande e oval. À MCR, essas células apresentam-se com citoplasma granuloso e núcleo oval escuro, dispostos em um padrão chamado em “favo-de-mel”. A camada espinhosa composta por ceratinócitos menores, também apresenta esse padrão com núcleo escuro central, borda demarcada e citoplasma brilhante. A camada basal é composta de somente uma fileira de ceratinócitos colunares, e melanócitos regularmente distribuídos. Os melanócitos aparecem como células brancas muito brilhantes. A MCR da JDE revela anéis

circundando a derme papilar, o que representa a presença das papilas bem demarcadas. A derme apresenta, classicamente, uma trama reticular de fibras acinzentadas com vasos centrais, sendo as porções superiores da derme fisiologicamente circundadas por anéis de células bem demarcadas e, algumas vezes, brilhantes^{17,18}.

A MCR é um exame indolor, não invasivo, que permite a visualização *in vivo* de estruturas micro anatômicas das porções mais superficiais da pele, como células, núcleos e arquitetura tecidual, em uma resolução próxima à HP. As imagens obtidas por esse método são em plano paralelo à pele, diferentemente dos cortes histológicos convencionais, porém semelhante à dermatoscopia. Tal fato permite uma estreita correlação entre a dermatoscopia e a MCR, facilitando a descrição e comparações de padrões. É relevante mencionar que, no que tange à biópsia das doenças que acometem o couro cabeludo, estudos apontam os cortes transversais como de grande importância no fornecimento de dados adicionais aos oferecidos pelo processamento longitudinal padrão. Isso se deve ao fato de os cortes transversais possibilitarem a observação de diversos folículos, através de clivagens feitas em diferentes alturas, que permitem análise ampla, desde a epiderme até o subcutâneo, incluindo a derme interfolicular^{17,18}.

Os dados do exame MCR ocorrem em tempo real, podem ser obtidos rapidamente, bem como serem feitos repetidas vezes na mesma área, uma vez que não há qualquer dano tecidual à pele examinada. Isso permite, por exemplo, a avaliação de mudanças dinâmicas como crescimento do tecido, cicatrização, progressão de lesões e resposta à terapêutica instituída^{3,4,8-12,17,18}.

Em linhas gerais, diversos padrões de normalidade já foram definidos à MCR e, a mesma já vem sendo utilizada para a análise pormenorizada de lesões cutâneas pigmentadas benignas e malignas, tendo particular relevância no diagnóstico precoce do melanoma cutâneo, onde alguns autores já relataram a existência de boa correlação entre a MCR e a HP. Estudos recentes mostram que essa técnica é também uma ferramenta auxiliar na detecção de outras lesões como: carcinomas basocelulares, hiperplasias sebáceas, hemangiomas rubi, poromas écrinos, tricoepiteliomas e até em casos de micose fungoide^{8,17,18}. No entanto, a aplicação da MCR em lesões inflamatórias como as dermatites de contato, a psoríase, o líquen plano e o LED cutâneo, parece ser útil na identificação de achados relacionados a essas enfermidades, bem como auxiliar na escolha do melhor local para biópsia cutânea diagnóstica.

No que se refere ao LED, por exemplo, a MCR demonstrou ser capaz de identificar a presença de células inflamatórias obscurecendo a JDE. Ao usar essa técnica na área afetada, torna-se possível avaliar a dermatite de interface, observar o infiltrado linfo-plasmocitário, a

perda do padrão normal em favo-de-mel da epiderme e a presença de ceratinócitos necróticos, que se mostram como células redondas a poligonais mal definidas e maiores em tamanho que os ceratinócitos normais. As células inflamatórias podem ser vistas também envolvendo o folículo piloso e gerando dano, geralmente focal, na zona da membrana basal. A derme papilar que fisiologicamente apresenta-se em formato de anel, perde parcial ou totalmente sua arquitetura e podem ser vistas estruturas canaliculares, correspondentes a vasos sanguíneos em seu interior^{17,18}. Fibras pálidas e mal definidas na derme correlacionam-se com o colágeno espessado observado à HP. A MCR parece ser capaz de identificar também, com boa resolução, material altamente refringente no lúmen dos óstios foliculares, por vezes dilatados, que tem correspondência com a ceratina presente no tampão folicular. Por ter bom alcance para visualizar estruturas superficiais, é possível fazer uso dessa ferramenta para identificação de adelgaçamento da epiderme, alterações da membrana basal e até mesmo observação do plexo vascular superficial alterado do LED^{17,18}. Abaixo está listada a correlação entre os achados HP e os vistos à MCR (Quadro 1).

Quadro 1 - Correspondência entre MCR e HP no LED

	ACHADOS DA MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLETÂNCIA (MCR)	ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS (HP)
01	PERDA DA ARQUITETURA NORMAL EM FAVO-DE-MEL DA EPIDERMIS NO NÍVEL DA CAMADA ESPINHOSA	PERDA DA ARQUITETURA DA EPIDERMIS
02	ÁREA ESCURA EM TORNO DO EPITÉLIO DA CAMADA ESPINHOSA COM ESPAÇOS INTERCELULARES LARGOS	ESPONGIOSE
03	CÉLULAS REDONDAS A POLIGONAIS, LEVEMENTE REFRACTIVAS NO NÍVEL DO ESTRATO ESPINHOSO	INFILTRADO INFLAMATÓRIO INTRAEPIDÉRMICO
04	CÉLULAS REDONDAS A POLIGONAIS, PÁLIDAS, MAL DEFINIDAS, MAIORES QUE CERATINÓCITOS NORMAIS NO NÍVEL DO ESTRATO ESPINHOSO	CERATINÓCITOS NECRÓTICOS
05	CÉLULAS REDONDAS A POLIGONAIS LEVEMENTE REFRACTIVAS NO NÍVEL DA JDE, SOLITÁRIAS OU AGRUPADAS, ASSOCIADAS À OBLITERAÇÃO PARCIAL OU TOTAL DAS ESTRUTURAS SEMELHANTES A ANÉIS EM TORNO DA DERME PAPILAR	DERMATITE DE INTERFACE – VACUOLIZAÇÃO ESPESSEAMENTO DA MEMBRANA BASAL
06	ESTRUTURAS CANALICULARES ESCURAS PROEMINENTES ARREDONDADAS OU LINEARES DENTRO DA PÁPILA DÉRMICA	VASOS DILATADOS
07	CÉLULAS REDONDAS A POLIGONAIS LEVEMENTE REFRACTIVAS AO REDOR DE VASOS DÉRMICOS	INFILTRADO INFLAMATÓRIO PERIVASCULAR
08	FIBRAS PÁLIDAS MAL DEFINIDAS NO NÍVEL DA DERME SUPERFICIAL	COLÁGENO ESCLERÓTICO
09	CÉLULAS REDONDAS A OVAIS LEVEMENTE REFRACTIVAS, EM TORNO DO EPITÉLIO ANEXIAL	INFILTRADO INFLAMATÓRIO PERIANEXIAL
10	LÚMEN REDONDO OU OVAL ESCURO MEDINDO DE 140-190 µm (NORMAL 45-80 µm)	INFUNDÍBULO DILATADO
11	MATERIAL ALTAMENTE REFRACTIVO DENTRO DO INFUNDÍBULO	TAMPONAMENTO FOLICULAR

Legenda: Microscopia confocal de refletância (MCR); histopatologia (HP); Lúpus eritematoso discoide (LED).

Fonte: Ardigò et al.⁴

1.2.2 MCR e LED do couro cabeludo

O LED do couro cabeludo tem caráter crônico e caracteriza-se por causar inflamação potencialmente cicatricial que frequentemente evolui com perda irreversível dos cabelos na área afetada. É uma condição que, além de gerar importante impacto psicossocial, cursa em diversos pacientes, com sintomas como prurido, dor, ardência e sensibilidade locais⁵. Por isso, deve ser estimulada a busca diagnóstica precisa e precoce para minimizar os danos pertinentes à doença. Uma vez que o LED do couro cabeludo pode ter vários padrões e se confundir com diversas outras condições dermatológicas, o diagnóstico não pode ser baseado somente nos dados clínicos, sendo, atualmente, necessária a confirmação por biópsia e análise HP, tendo como base os achados descritos anteriormente¹. No entanto, a execução de uma biópsia do couro cabeludo pode apresentar alguns obstáculos, por se tratar de uma técnica invasiva, com potenciais contraindicações como: sangramento excessivo, alergias a anestésicos ou outras restrições relativas ao paciente e ao procedimento cirúrgico^{5,8}. Além disso, no local da biópsia há formação de cicatriz definitiva e, na maioria das vezes, por questões inerentes à logística do procedimento, há demora na obtenção dos resultados. Portanto, embora a análise HP seja atualmente o método de eleição para o diagnóstico do LED e, não deva necessariamente ser substituída pela MCR, acredita-se que essa nova ferramenta possa ser útil na escolha do melhor local a ser biopsiado. A MCR permite a identificação instantânea das estruturas da pele, sendo um procedimento não-invasivo, realizado *in vivo*, sem dor além de não causar qualquer dano tecidual. A pele não precisa ser alterada por processamento do material, o que minimiza a ocorrência de artefatos e os dados podem ser coletados em tempo real, permitindo a análise rápida da doença em questão, com alto padrão de resolução da imagem.

É importante ressaltar que, na literatura, há estudos mostrando correlação desses métodos com boa concordância entre os achados da MCR e da HP no LED²⁻⁴, embora não incluam a dermatoscopia como ferramenta auxiliar diagnóstica e não tenham até o momento contemplado a área do couro cabeludo como sítio de pesquisa.

2 JUSTIFICATIVA

Os diagnósticos na dermatologia são baseados primariamente na interpretação de achados morfológicos e topográficos oriundos de inspeção minuciosa e confirmados por biópsia quando necessário. Atualmente, novos métodos de imagem vêm surgindo como ferramentas auxiliares não invasivas para promover análise detalhada de estruturas e padrões da pele e anexos, invisíveis a olho nu. Uma das modalidades mais promissoras é a MCR, que tem como finalidade produzir, *in vivo*, imagens de alta resolução da parte superior da pele desde a epiderme até, em média, 300 micrômetros (μm).

A hipótese do trabalho é que a MCR seja um método comparável à HP no diagnóstico de LED do couro cabeludo.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Avaliar a concordância entre a HP e a MCR, para achados descritos como característicos do LED, em áreas do couro cabeludo afetadas pela doença.

3.2 Objetivo secundário

Avaliar a concordância entre a HP e a MCR somada à tricoscopia, para alguns dos achados descritos como característicos do LED, em áreas do couro cabeludo afetadas pela doença.

4 METODOLOGIA

4.1 Casuística e Pacientes

4.1.1 Tipo de estudo

Este é um estudo observacional, analítico e transversal envolvendo 12 pacientes com diagnóstico clínico estabelecido de LED do couro cabeludo. Por se tratar de avaliação realizada somente em uma amostra num dado intervalo de tempo, este trabalho não apresenta possibilidade de perdas como ocorre, invariavelmente, com os estudos de caráter longitudinal.

4.1.2 Universo amostral

Os casos foram recrutados do ambulatório de Dermatologia do HUPE.

4.1.3 População alvo

Foram avaliados 12 pacientes com diagnóstico clínico de LED do couro cabeludo, em diferentes fases evolutivas da doença, maiores de 18 anos de idade, de ambos os sexos e de todas as etnias, respeitando os critérios de inclusão e exclusão descritos a seguir.

4.1.4 Recursos:

- a) humanos: médico investigador dermatologista, médico patologista e médico dermatologista com capacitação em MCR;

- b) materiais: ambulatório, microscópio confocal vivoscope® 1500, já presente no setor de dermatologia (UDA) do HUPE;
- c) financiamento: esse estudo não recebeu qualquer financiamento.

4.1.5 Crítérios de inclusão:

- a) pacientes de ambos os sexos, todas as etnias e idade maior ou igual a 18 anos;
- b) pacientes com diagnóstico clínico de LED com uma ou mais lesões no couro cabeludo em qualquer fase evolutiva da doença;
- c) conhecimento e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

4.1.6 Crítérios de exclusão:

- a) idade inferior a 18 anos;
- b) gestantes ou lactantes;
- c) não compreensão do TCLE ou recusa pelo paciente ou familiar responsável;
- d) pacientes afetados por outras dermatoses inflamatórias generalizadas;
- e) pacientes portadores de outras dermatoses no couro cabeludo na área avaliada;
- f) pacientes portadores de LED, porém sem lesão no couro cabeludo;
- g) pacientes com contraindicação de realização de biópsia cutânea;
- h) outra condição local ou geral que afete a aquisição e avaliação da MCR;
- i) pacientes em vigência de tratamento sem “wash out” mínimo de 30 dias.

4.2 Pacientes

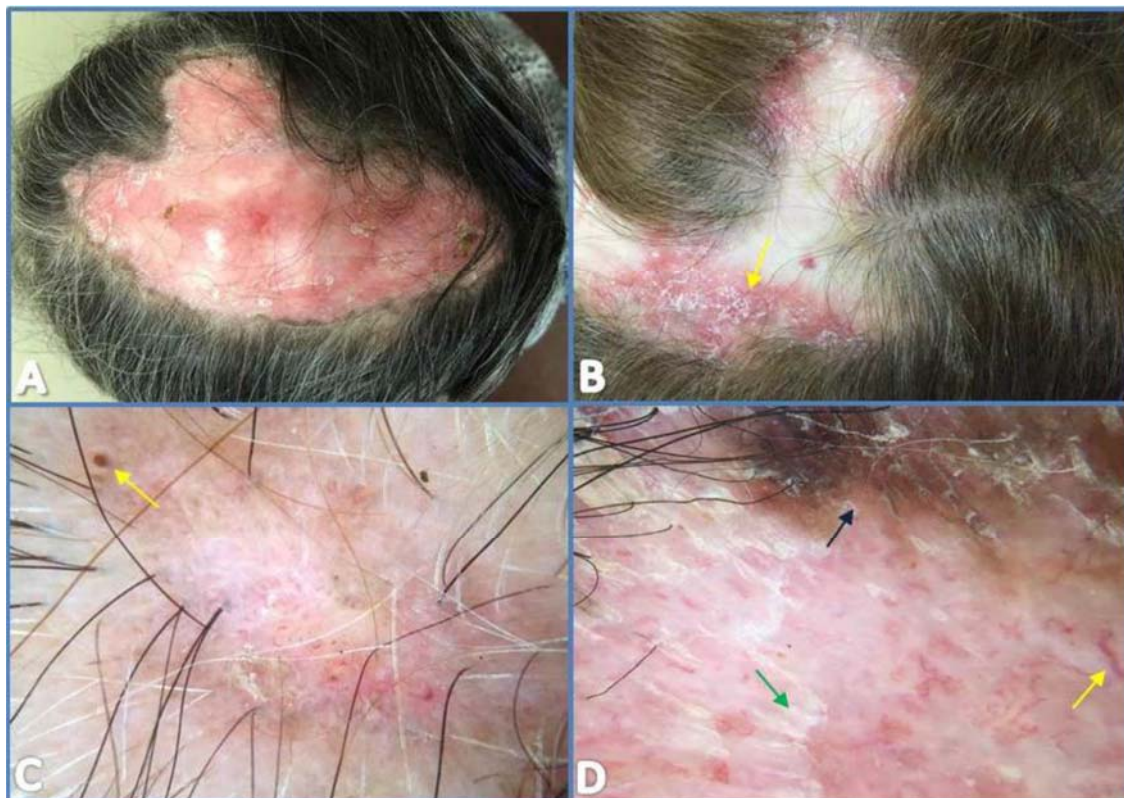
O Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE-UERJ), Rio de Janeiro, Brasil, aprovou esse estudo (ANEXO). Todos os pacientes elegíveis foram captados do ambulatório de dermatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) e tiveram uma área de interesse do couro cabeludo escolhida para análise tricoscópica, seguida de MCR e posterior biópsia confirmatória, todos os procedimentos sendo executados no mesmo dia. Nenhum dos voluntários estava em tratamento tópico ou sistêmico há pelo menos um mês antes do estudo. Foram catalogados dados pessoais e informações clínicas em ficha própria (APÊNDICE A) e todos os pacientes leram e assinaram o TCLE (APÊNDICE B) antes da inclusão. Para análise posterior, foram preenchidos os campos da HP (APÊNDICE C) e da MCR (APÊNDICE D).

4.3 Métodos

4.3.1 Descrição dos métodos

Primeiramente, todos os pacientes foram submetidos a fotografias clínicas globais seguidas de tricoscopia seca e com líquido de interface, respectivamente, visando à escolha de uma área clinicamente representativa de LED no couro cabeludo. Imagens das lesões de alopecia por LED foram obtidas através de um dermatoscópio manual de luz polarizada (dermlite® DL2 hybrid) com lentes de magnificação de 10 a 20 vezes (Figura 2). Foram avaliadas imagens tricoscópicas para a presença de três critérios: pontos amarelos, vasos de grosso calibre e áreas branco-leitosas desestruturadas. Esses critérios foram selecionados devido à possibilidade de comparação direta com achados da MCR e da HP⁴.

Figura 2 - Imagens clínicas e tricoscópicas do LED do couro cabeludo



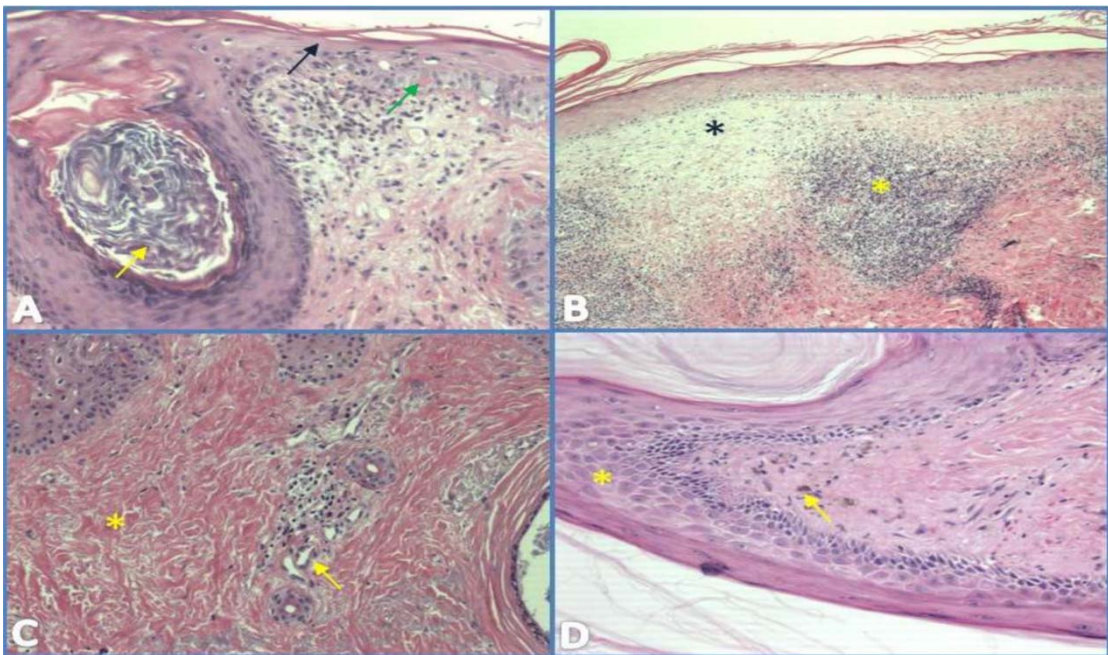
Legenda: A/B - mostrando placas eritemato-descamativas (seta amarela) e alopecia cicatricial. C/D - Ponto amarelo (C- seta amarela), vasos de grosso calibre (D- seta amarela), pigmentação marrom dispersa (seta azul) e áreas branco-leitosas desestruturadas (seta verde); Lúpus eritematoso discoide (LED).

Fonte: O autor, 2019.

Em seguida, os pacientes foram submetidos ao exame com a MCR no mesmo local e somente nesta ocasião. Foi utilizado o aparelho Vivascope 1500® (Caliber I.D., Rochester, NY, USA) para a aquisição das imagens. Esse sistema inclui um laser diodo de 830nm, com potência menor que 35mW e é acoplado à pele com o auxílio de um anel adesivo para reduzir a possibilidade de artefatos durante a execução do exame. Óleo foi usado como meio de imersão entre o adesivo e a pele e, gel de ultrassonografia entre o adesivo e as lentes objetivas do aparelho. Demais detalhes desse sistema já foram descritos em publicações prévias^{9,10}. Imagens de 0,5x0,5mm foram obtidas a partir de diferentes camadas da pele (epiderme, JDE e derme papilar) para análise descritiva das estruturas anexas desde o óstio folicular até a derme passível de observação com a técnica. A captura das imagens foi feita a cada 5µm, iniciando da camada espinhosa com progressão em direção à profundidade até atingir 200-300µm. As imagens da MCR revelam estruturas celulares que podem ser observadas em escalas de cinza e, o contraste de tons se dá em virtude dos diversos índices de refração e diferentes tamanhos das organelas. A melanina e a queratina são as estruturas que aparecem mais brilhantes^{17,18}.

Por fim, duas biópsias por punch de 4mm cada foram feitas, no mesmo local, para posterior análise HP através de cortes verticais e horizontais (Figura 3). Os cortes verticais foram confeccionados somente para a confirmação diagnóstica. Tanto as seções transversais quanto as horizontais foram fixadas em formalina, embebidas em parafina e coradas com hematoxilina e eosina (H&E) além de ácido periódico de Schiff (PAS); esse último para melhor avaliação da membrana basal. Os sítios selecionados para biópsias, em cada paciente, foram escolhidos a fim de representar um bom local de comparação futura. Lesões localizadas em áreas pilosas, com superfícies irregulares e contendo escamas ceratósicas proeminentes também foram evitadas, uma vez que superfícies irregulares e pilosas prejudicam o acoplamento do microscópio confocal e áreas ceratósicas maior atividade da doença e, por isso, áreas francamente cicatriciais foram evitadas^{19,20} limitam o aprofundamento da imagem pela MCR. Orientações e cuidados domiciliares foram fornecidos a todos os pacientes após a realização das biópsias cutâneas.

Figura 3 – Imagens da HP do LED do couro cabeludo



Legenda: A - Infundíbulo dilatado contendo tampão ceratósico (seta amarela), espessamento da membrana basal, adelgaçamento da epiderme (seta azul) com algumas células inflamatórias e ceratinócitos necróticos (seta verde); B - Vacuolização da camada basal com palidez da zona da membrana basal (asterisco azul) e denso infiltrado perivascular (asterisco amarelo); C - Colágeno esclerótico (asterisco amarelo) contendo vasos dilatados (seta amarela) e pouca celularidade; D - Leve espongiose (asterisco amarelo) e incontinência pigmentar (seta amarela); Histopatologia (HP); Lúpus eritematoso discoide (LED).

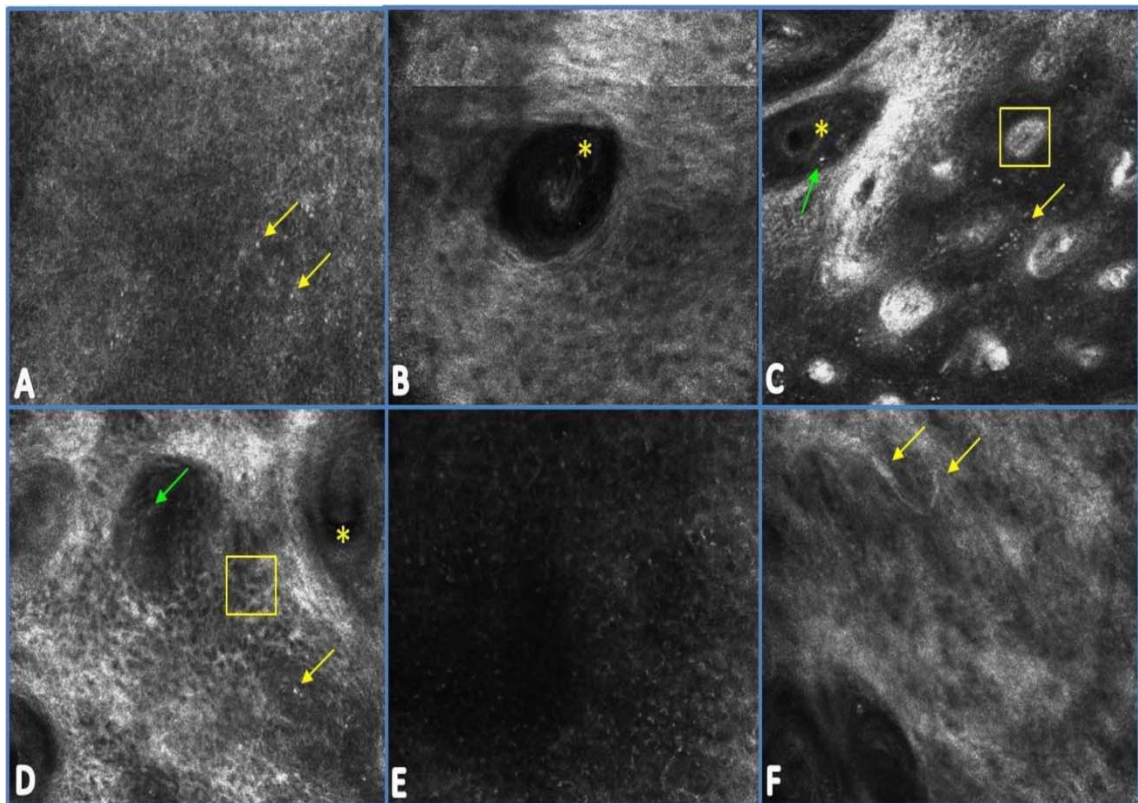
Nota: H&E 100x.

Fonte: O autor, 2019.

Baseado nos critérios HP para o diagnóstico de LED descritos por Ardigò et al.⁴, foram avaliadas as imagens da MCR para a presença de 11 achados HP: perda da arquitetura epidérmica, espongiose, infiltrado inflamatório intraepidérmico, ceratinócitos necróticos, dermatite de interface com vacuolização da camada basal, infiltrado inflamatório perianexial, vasos dilatados na derme, infiltrado inflamatório perivascular, colágeno esclerótico, infundíbulo folicular dilatado e tampão córneo (Figura 4).

A concordância entre a MCR e a HP foi testada comparando dados encontrados entre as avaliações feitas por um dermatopatologista experiente e uma dermatologista capacitada em MCR, ambos cegos aos protocolos e informações clínicas.

Figura 4 – Imagens da MCR do LED do couro cabeludo



Legenda: Avaliação de área acometida com LED do couro cabeludo A - Altura da camada espinhosa: alteração da arquitetura epidérmica com perda do padrão em favo-de-mel e exocitose de células inflamatórias (setas amarelas); B - Infundíbulo dilatado com tampão ceratósicos, representado por material de alta refringência no interior do folículo (asterisco amarelo); C - Altura da derme papilar: infiltrado inflamatório perifolicular representado por vasos dilatados (quadrado amarelo) e células inflamatórias ao redor (seta amarela) e dentro (seta verde) do folículo piloso (asterisco amarelo); D - Altura da derme papilar: infiltrado inflamatório (seta amarela) e vasos dilatados (seta verde) em torno de infundíbulo dilatado com tampão córneo (asterisco amarelo), ao longo de feixes colágenos degenerados (quadrado amarelo); E - Altura da JDE: camada de células inflamatórias que obscurecem a JDE; F - Altura da derme papilar: feixes de colágeno anormal representado por fibras pálidas e mal definidas (seta amarela); Microscopia Confocal de Refletância (MCR); Lúpus eritematoso discoide (LED).

Fonte: O autor, 2019.

4.3.2 Análise estatística

Para estimar o tamanho mínimo da amostra a ser utilizada para o cálculo da estatística Kappa foram considerados os seguintes parâmetros: percentual antecipado de concordância de 81,0%, conforme estudo de Ardigò et al.⁴; percentual de concordância aleatória nula (ou seja, igual a 0,0%); um erro relativo máximo, aceitável e arbitrário de 30,0% (diferença entre o Kappa real e Kappa estimado). Assim, o tamanho mínimo de amostra obtido foi de 11 pacientes²¹.

A concordância entre métodos entre MCR, tricoscopia e HP foram calculadas utilizando o percentual de concordância entre o mesmo avaliador e diferentes métodos e pela estatística Kappa de Cohen (k), sendo esta última uma medida de concordância usada em escalas nominais (categóricas, no presente caso, binária) que fornece um valor que permite mensurar quanto a concordância obtida se afasta da concordância que seria esperada apenas pela aleatoriedade. Tal estatística surge justamente dessa necessidade de ‘descontar’ da concordância observada a concordância ao acaso. Os valores possíveis da estatísticas variam de valores negativos que indicam discordância entre avaliadores (discordância máxima sendo indicada por um mínimo de -1,00) a valores positivos, sendo o valor máximo igual a um (1,00). Quanto mais próximo de 1,00, maior o nível de concordância além do acaso.

Foram considerados os seguintes valores de níveis de concordância positiva para kappa: ruim (<0,21); razoável (0,21 a 0,40); moderado (0,41 a 0,60); bom (0,61 a 0,80); e muito bom (0,81 a 1,00)²². Além da categorização por faixas, o kappa foi considerado estatisticamente diferente de zero ao nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Além do cálculo da estatística kappa para cada critério (utilizando a comparação de métodos dois a dois), foi calculada ainda uma estatística kappa geral, com base na concordância geral entre os avaliadores, independente do critério utilizado, ou seja, com base em todos os resultados de forma conjunta.

Finalmente, cabe observar que as incidências de resultados positivos foram calculadas como percentuais de incidências, sendo baseadas nos resultados positivos para cada método em relação a todos os resultados possíveis.

A concordância percentual e estatística Kappa, bem como as incidências, foram obtidas usando o software Stata / SE 12.0 for Mac para análise estatística (Rio de Janeiro, Brasil).

5 RESULTADOS

A presença dos achados da MCR e sua comparação com a HP está demonstrada caso a caso no Quadro 2. De modo geral, imagens de boa qualidade foram obtidas em todos os casos, o que permitiu análise detalhada das áreas de interesse. Os folículos pilosos puderam ser observados até a profundidade de 200 μ m, permitindo a avaliação somente de suas porções mais superficiais, o que não inclui o bulbo e a derme reticular perifolicular¹³. A MCR permite a visão tridimensional das lesões de LED do couro cabeludo através de um plano horizontal, o que possibilita a comparação direta com a tricoscopia e os cortes transversais da HP^{3,19}.

Quadro 2 – Comparação entre as concordâncias entre os métodos (HP e MCR) para 11 critérios avaliados em 12 pacientes

Paciente	Hiperqueratose infundibular		Vasos dilatados		Infiltrado inflamatório perianexial		Colágeno esclerótico		Ceratinócitos necróticos		Dermatite de interface		Infiltrado inflamatório intraepidérmico		Infundíbulo dilatado		Infiltrado inflamatório perivascular		Perda da arquitetura epidérmica		Espongiose	
	HP	MCR	HP	MCR	HP	MCR	HP	MCR	HP	MCR	HP	MCR	HP	MCR	HP	MCR	HP	MCR	HP	MCR	HP	MCR
01	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-
02	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+
03	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-
04	+	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-
05	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-
06	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	+	-	+
07	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
08	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
09	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+
10	-	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+
11	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-
12	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Incidência (%)	83,3	83,3	83,3	66,7	41,7	58,3	75,0	58,3	66,7	100	58,3	66,7	58,3	83,3	75,0	66,7	91,7	83,3	83,3	100	33,3	58,3
Concordância (%)	83,3		66,7		66,7		66,7		66,7		91,7		75,0		91,7		75,0		83,3		75,0	
Kappa teste	0,400		0,143		0,351		0,273		--		0,824		0,438		0,800		0,125		--		0,526	
P-valor	0,083		0,292		0,991		0,155		--		0,002		0,033		0,002		0,680		--		0,019	

Legenda: Histopatologia (HP); Microscopia confocal de refletância (MCR).

Fonte: O autor, 2019.

O grupo foi composto de 11 mulheres (91,7%) e 1 homem (8,3%) com uma média de 49,5 anos de idade (variação de 20 a 80 anos).

A análise estatística da concordância entre os achados da MCR e a presença das características correspondentes à HP revelou uma concordância global de 76,5% ($k=0,424$; $p<0,001$). Dermatite de interface e infundíbulo dilatado tiveram os maiores níveis de correspondência (91,7% com $k\geq 0,80$). Cinco outros achados, incluindo perda da arquitetura

epidérmica, espongirose, infiltrado inflamatório intraepidérmico, tampão córneo e infiltrado inflamatório perivascular tiveram uma concordância superior a 75%.

Também foram avaliadas algumas características da MCR associadas a três de seus achados tricoscópicos correspondentes (pontos amarelos, vasos de grosso calibre e áreas brancas desestruturadas) para subsequente investigação de suas concordâncias com a HP. Dos 11 critérios, esses três foram selecionados devido à possibilidade de comparação direta com RCM e características histopatológicas. A análise estatística revelou uma concordância global de 86,1% ($k=0,531$; $p<0.001$). Esses resultados mostraram um aprimoramento da concordância quando as técnicas não invasivas são utilizadas em conjunto (Quadro 3).

Quadro 3 – Comparação entre as concordâncias entre os métodos (HP e MCR + Tricoscopia) para três critérios avaliados em 12 pacientes

Paciente	HP Hiperkeratose infundibular	(MCR + TRICOSCOPIA) Pontos amarelos	HP Vasos dilatados	(MCR + TRICOSCOPIA) Vasos de grosso calibre	HP Feixes de colágeno anormal	(MCR + TRICOSCOPIA) Áreas brancas desestruturadas
01		+		+	+	+
02	+				+	+
03	+	+	+	+	+	+
04	+	+	+	+	+	+
05	+	+	+	+	+	+
06	+	+	+	+	+	+
07	+	+	+	+		
08	+	+	+	+	+	+
09	+	+	+	+		
10			+			+
11	+	+	+	+	+	+
12	+	+	+	+	+	+
Incidência (%)	83,3	83,3	83,3	83,3	75,0	83,3
Concordância (%)	83,3		83,3		91,7	
Kappa teste	0,400 (p=0,083)		0,400 (p=0,083)		0,750 (p=0,004)	

Legenda: Histopatologia (HP); Microscopia confocal de refletância (MCR).

Fonte: O autor, 2019.

6 DISCUSSÃO

O manejo das alopecias cicatriciais, a exemplo do LED do couro cabeludo, pode ser desafiador, tendo em vista as implicações sociais e estéticas oriundas da perda capilar irreversível. O diagnóstico precoce é altamente recomendado para a instituição adequada do tratamento preciso⁵. Entretanto, o correto diagnóstico do LED do couro cabeludo às vezes é difícil, em função da diversidade de seus aspectos clínicos⁴. A tricoscopia é uma ferramenta auxiliar valiosa para a avaliação das alopecias cicatriciais. Porém, isoladamente, não fornece, por vezes, informação suficiente a respeito do status da doença⁵. Atualmente, a HP representa o método padrão para esse diagnóstico¹¹. Não obstante, até mesmo para patologistas experientes, o diagnóstico do LED do couro cabeludo pode também ser difícil, dependendo do estágio evolutivo da doença ou do local escolhido para a execução da biópsia. Do ponto de vista HP, o couro cabeludo é considerado um sítio anatômico especial e treinamento específico é necessário para a obtenção de boa performance no diagnóstico²³. Existe, portanto, a necessidade de busca por novas técnicas para avaliação não invasiva das doenças dos cabelos e couro cabeludo^{5,8}. A correlação consistente entre HP e RCM ainda não foi descrita em uma coorte composta exclusivamente por pacientes portadores de LED do couro cabeludo.

Neste estudo, foi encontrada uma concordância percentual global semelhante e estatística kappa no mesmo patamar de um estudo anterior conduzido por Ardigò et al.⁵ dedicado a avaliar pacientes com LED da pele. Além disso, oito critérios utilizados nesta análise de LED do couro cabeludo apresentaram resultados muito semelhantes aos obtidos para LED cutâneo. Os dois critérios que tiveram menor similaridade, quando comparados, foram os que se referem à presença de infiltrado inflamatório intraepidérmico e perivascular. Uma possível explicação seria o fato de que, no presente estudo, foram incluídos pacientes com diversos graus de atividade inflamatória⁴.

Dermatite de interface foi o critério com o nível de concordância mais alto 91,7% ($k=0,824$; $p=0.002$). A característica marcante desse achado é o envolvimento inflamatório da JDE. Na MCR, a presença de “células semelhantes a anéis de sinete” é uma pista para o diagnóstico de dermatite de interface, correspondendo a um anel brilhante com reforço polar em torno de um centro escuro, descrito por Amini-Adle et al.²⁴. No presente estudo, a inclusão da coloração com o PAS foi feita para melhorar a observação do espessamento da membrana basal epitelial, uma das principais características da dermatite de interface à HP.

A utilidade efetiva da MCR para o diagnóstico das alopecias cicatriciais parece ser evidente de acordo com Agozzino et al.¹⁰ e alguns dados preliminares sugerem que a MCR possui propriedade no monitoramento terapêutico das afecções dos cabelos e couro cabeludo¹⁵. O acompanhamento terapêutico pode ser difícil, uma vez que o exame físico carece de informações microscópicas sobre o status do processo inflamatório. A biópsia de pele é geralmente necessária para o diagnóstico conclusivo, mas não pode ser repetidamente realizada para acompanhar a evolução do tratamento instituído¹⁵. MCR demonstrou ser uma boa ferramenta para monitorar a resposta terapêutica no líquen plano pilar (LPP)¹³, melanoma do couro cabeludo²⁵ e linfoma cutâneo de células T causando alopecia²³.

Nesse estudo, a tricoscopia demonstrou pontos vermelhos foliculares, pigmentação marrom dispersa, pontos amarelos, vasos de grosso calibre e áreas brancas desestruturadas^{6,7}. Esses três últimos achados foram selecionados para análise devido à possibilidade de comparação direta com as características vistas à MCR e à HP. Nas doenças inflamatórias do couro cabeludo, a MCR pode ser considerada uma etapa intermediária entre a tricoscopia e os cortes transversais da HP para a avaliação e manejo terapêutico desse grupo em particular¹⁹. O uso em conjunto da MCR e da tricoscopia como ferramentas complementares, no exame do LED do couro cabeludo, aprimorou a concordância global de 76,5% para 86,1% ($k=0,531$; $p<0.001$) quando comparado à HP e reforçou o sinergismo potencial entre os dois métodos de imagem não invasivos. Assim, os dermatologistas passam a usufruir dessa combinação de técnicas, melhorando, assim, o arsenal de avaliação não invasiva das alopecias⁵.

As limitações gerais da MCR incluem o alto custo da máquina e a necessidade de conhecimento histopatológico e treinamento específico com a tecnologia antes de sua aplicação rotineira¹². Outras considerações sobre o uso da MCR para análise do couro cabeludo relacionam-se à limitação da penetração da imagem ao nível da derme superior, o que torna a técnica não útil para a avaliação do bulbo capilar^{5,10,12}. Este equipamento foi originalmente desenvolvido para analisar superfícies planas. Obter imagens de boa qualidade a partir de uma área pilosa, irregular e convexa como o couro cabeludo pode ser um desafio, principalmente quando há hiperqueratose, atrofia e irregularidades, como ocorre no LED do couro cabeludo¹³. Ademais, o paciente precisa permanecer imóvel por vários minutos durante o exame e o Vivascope 1500® deve ser fixado à pele com um anel adesivo que, às vezes, é maior que as lesões do LED, o que torna a aquisição de imagens ainda mais complexa¹⁰. Sobre a amostra, embora pequena, apresentou-se acima do cálculo estimado do tamanho amostral.

CONCLUSÃO

A imagem em alta resolução da MCR permite a elucidação *in vivo* das principais características microscópicas do LED do couro cabeludo em tempo real. A consistente correlação entre MCR e HP observada no presente estudo apoia a confiabilidade da MCR no diagnóstico de LED no couro cabeludo. Por conseguinte, a MCR pode ser considerada uma ferramenta promissora para avaliação microscópica *in vivo* do LED do couro cabeludo e apresenta características semelhantes às descritas em outros sítios corporais. A MCR também pode ser útil para a seleção adequada do local da biópsia em pacientes com múltiplas lesões, acompanhamento não invasivo durante toda a evolução da doença e opção diagnóstica em tempo real quando a biópsia do couro cabeludo está contraindicada. Estudos adicionais com um maior número de casos e ensaios envolvendo alguns dos diagnósticos diferenciais de LED do couro cabeludo são necessários para melhor definir o real uso da MCR como ferramenta diagnóstica adicional. Ademais, até onde sabemos, este é o primeiro estudo que inclui correspondência tricoscópica com MCR e HP. Em função do efeito sinérgico demonstrado, ao associar avaliação clínica, tricoscópica e MCR, os dermatologistas terão um arsenal não invasivo para a uma avaliação mais completa das afecções do couro cabeludo, beneficiando, assim, diversos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Udompanich S, Chanprapaph K, Suchononwanit P. Hair and Scalp Changes in Cutaneous and Systemic Lupus Erythematosus *Clin Dermatol*. 2018 Oct;19(5):679-94.
2. Lacarrubba F, Verzi AE, Caltabiano R, Broggi G, Di Natale A, Micali G. Discoid lupus erythematosus: Reflectance confocal microscopy features correlate with horizontal histopathological sections. *Skin Res Technol*. 2019 Mar;25(2):242-4.
3. Wassef C, Mateus R, Rao BK. In vivo reflectance confocal microscopy features of discoid lupus erythematosus. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(9):1111-3.
4. Ardigò M, Maliszewski I, Cota C, Scope A, Sacerdoti G, Gonzalez S, et al. Preliminary evaluation of in vivo reflectance confocal microscopy features of discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2007; 156(6):1196-203.
5. Ardigò M, Agozzino M, Franceschini C, Donadio C, Abraham LS, Barbieri L, et al. Reflectance confocal microscopy for scarring and non-scarring alopecia real-time assessment. *Arch Dermatol Res*. 2016 Jul;308(5):309-18.
6. Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A, Slowinska M. Trichoscopy update 2011. *J Dermatol Case Rep*. 2011 Dec;5(4):82-8.
7. Lacarrubba F, Micali G, Tosti A. Scalp dermoscopy or trichoscopy. *Curr Probl Dermatol*. 2015;47:21-32.
8. Białek-Galas K, Wielowieyska-Szybińska D, Dyduch G, Wojas-Pelc A. The use of reflectance confocal microscopy in selected inflammatory skin diseases. *Pol J Pathol*. 2015 Jun;66(2):103-8.
9. Ardigò M, Cota C, Berardesca E, Gonzalez S. Concordance between in vivo reflectance confocal microscopy and histology in the evaluation of plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(6):660-7.
10. Agozzino M, Tosti A, Barbieri L, Moscarella E, Cota C, Berardesca E, et al. Confocal microscopic features of scarring alopecia: preliminary report. *Br J Dermatol*. 2011; 165(3):534-40.
11. Koller S, Gerger A, Ahlgrimm-Siess V, Weger W, Smolle J, Hofmann-Wellenhof R. In vivo reflectance confocal microscopy of erythematosquamous skin diseases. *Exp Dermatol*. 2009;18(6):536-40.
12. Ardigò M, Tosti A, Cameli N, Vincenzi C, Misciali C, Berardesca E. Reflectance confocal microscopy of the yellow dot pattern in alopecia areata. *Arch Dermatol*. 2011;147(1):61-4.

13. Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A. In vivo reflectance confocal microscopy: usefulness for diagnosing hair diseases. *J Dermatol Case Rep.* 2008 Dec;2(4):55-9.
14. Cinotti E, Perrot JL, Labeille B, Raberin H, Flori P, Cambazard F. Hair dermatophytosis diagnosed by reflectance confocal microscopy: six cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Nov;29(11):2257-9.
15. Agozzino M, Berardesca E, Donadio C, Franceschini C, de Felice CM, Cavallotti C, et al. Reflectance confocal microscopy features of seborrheic dermatitis for plaque psoriasis differentiation. *Dermatology.* 2014;229(3):215–21.
16. Sperling LC. Scarring alopecia and the dermatopathologic. *J Cut Pathol.* 2001;28(7):333-42.
17. Rezze GG, Casagrande J. *Atlas de Microscopia Confocal na Dermatologia.* São Paulo: Lemar; 2016.
18. Hofmann-Wellenhof R, Wurm EMT, Ahlgrim-Siess V, Richtig E, Koller S, Smolle J, et al. *Reflectance Confocal Microscopy.* New York: Springer; 2012.
19. Miteva M. A comprehensive approach to hair pathology of horizontal sections. *Am J Dermatopathol.* 2013 Jul;35(5):529-40.
20. Rajadhyaksha M, Marghoob A, Rossi A, Halpern AC, Nehal KS. Reflectance confocal microscopy of skin in vivo: From bench to bedside. *Lasers Surg Med.* 2017 Jan;49(1):7-19.
21. Gwet K. *Handbook of Inter-Rater Reliability: the definitive guide to measuring the extent of agreement among multiple raters.* 3rd Ed. Maryland: Advanced Analytics, LLC; 2012.
22. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research.* London: Chapman and Hall; 1991.
23. Ardigò M, El Shabrawi-Caelen L, Tosti A. In vivo reflectance confocal microscopy assessment of the therapeutic follow-up of cutaneous T-cell lymphomas causing scalp alopecia. *Dermatol Ther.* 2014;27(4):248–51.
24. Amini-Adle M, Debarbieux S, Perier-Muzet M, Balme B, Dalle S, Thomas L. Signet ring-Like cells: a new reflectance confocal microscopy clue of interface dermatitis correlated to basal cell vacuolization in histopathology. *Dermatology.* 2016;232(1):83-5.
25. Benati E, Longo C, Piana S, Moscarella E. Preliminary evaluation of reflectance confocal microscopy features of scalp melanoma. *Australas J Dermatol.* 2017 Nov;58(4):312-6.

APÊNDICE A – Ficha de Identificação

FICHA IDENTIFICAÇÃO

FICHA NÚMERO _____

NOME: _____ DATA 1ª CONSULTA ___/___/___

IDADE: _____ DATA NASCIMENTO: ___/___/___

ENDEREÇO: _____

TELEFONE: () _____ - _____ CELULAR: () _____ - _____ / () _____ - _____

REGISTO UERJ: _____

REGISTO PATOLOGIA: _____

GÊNERO: () M () F

FOTOTIPO: () I () II () III () IV () V () VI

ETNIA: () BRANCO () PARDO () NEGRO () ÍNDIO () ASIÁTICO

TEMPO DE EVOLUÇÃO DA DOENÇA: _____ ANO DIAGNÓSTICO: _____

LOCAL DO COURO CABELUDO:

() FRONTAL () TEMP D () TEMP E () PARIET D () PARIET E () TOPO
() VÉRTICE () OCCIPITO

FASE

() AGUDA

() CRONICA () COM LESÕES ATIVAS

() COM LESÕES ESTÁVEIS

() COM AMBAS AS LESÕES

TRATAMENTOS ANTERIORES

() TOPICOS

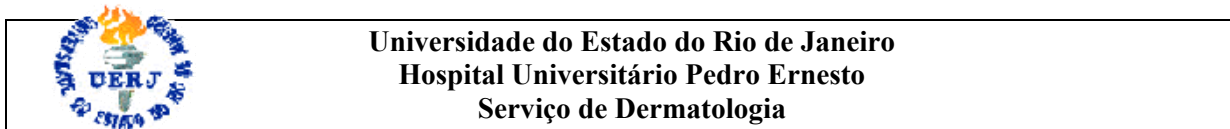
() SISTEMICOS

TRATAMENTO ATUAL

() TOPICOS

() SISTEMICOS

DATAS DAS FOTOS: _____ / _____ / _____ E _____ / _____ / _____

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título: Avaliação da eficácia da microscopia confocal como método diagnóstico no lúpus cutâneo crônico do couro cabeludo, comparando-a com os achados histopatológicos (padrão-ouro) característicos da doença

Prezado paciente,

Você está sendo convidado a participar desta pesquisa pois está sendo acompanhado no ambulatório de alopecias na dermatologia do Hospital Pedro Ernesto e foi avaliado com suspeita de lúpus no couro cabeludo

O lúpus eritematoso cutâneo do couro cabeludo é uma doença crônica, ainda sem cura conhecida que gera inflamação e às vezes leva à perda irreversível dos cabelos na área acometida. Pode afetar o indivíduo psicologicamente e gerar sintomas como coceira, dor, ardência e sensibilidade no couro cabeludo. Por isso, devemos tentar diagnosticar a doença rapidamente e de forma correta. Atualmente é necessária a realização de uma biópsia para a confirmação do lúpus. A microscopia confocal parece se propor a ajudar no diagnóstico de lúpus sem necessidade de cortes, anestesia ou pontos. Para isso, nosso projeto quer mostrar se essa técnica é fiel aos achados encontrados através da biópsia por isso, nossa ideia é de comparar os métodos.

Protocolo do estudo

O paciente com lúpus eritematoso cutâneo crônico do couro cabeludo será incluído no estudo, caso autorizar. Suas lesões serão clinicamente examinadas por um dermatologista e após ser submetido às fotografias da microscopia confocal, será feita uma biópsia para análise histopatológica, interpretação e correlação dos achados. Microscopia confocal e biópsia serão feitas no mesmo dia. Qualquer alteração notada será registrada em uma ficha individual padronizada.

Privacidade

Todos os dados pessoais serão utilizados de acordo com as normas legais. Informações que possam identificar os pacientes serão mantidas confidenciais e não serão disponibilizadas publicamente. Se houver necessidade de tirar foto das lesões, autorizo esse procedimento. As fotos bem como os dados poderão ser publicados, mas a identidade será preservada. O comitê de ética e as autoridades regulatórias poderão ter acesso aos dados originais dos pacientes para verificação dos procedimentos clínicos e informações dos estudos sem violar a confidencialidade dos pacientes e apenas até onde as leis e regulamentos legais o permitam. Assinando e datando este termo de consentimento, o paciente ou seu representante legal autorizam este acesso.

Rubrica – Dr Daniel Fernandes Melo

Rubrica – participante

Rubrica – Dr Carlos Baptista Barcaui

Desconforto e riscos possíveis

Não há desconforto ou risco com a microscopia confocal. Na biópsia, será retirado um pequeno fragmento de pele de 4 mm de uma lesão do couro cabeludo escolhida pelo pesquisador e os pacientes com contraindicações serão excluídos do estudo pelo pesquisador e, para aqueles sem as mesmas, leve dor ou desconforto passageiro com a injeção da anestesia local podem ocorrer e, geralmente são bem tolerados pelos pacientes.

Participação

A participação neste estudo é completamente voluntária. A qualquer momento poderá ser escolhido não participar deste estudo. Isto não acarretará quaisquer consequências, desvantagens ou problemas futuros em relação ao atendimento médico neste hospital.

Responsabilidade dos pacientes

Caso haja a participação neste estudo, o paciente será submetido a um exame dermatológico direcionado, serão obtidas imagens das lesões através da microscopia confocal in vivo e coletado material cutâneo por biópsia para análise histopatológica. O participante deverá fornecer história médica resumida. Confocal e biópsia serão feitas no mesmo dia

Responsabilidade institucional

Nenhum tipo de compensação foi idealizado para este projeto, já que todos os procedimentos e as prescrições farão parte das visitas clínicas habituais que o paciente faria para acompanhamento da sua condição clínica mesmo que não participasse desse estudo. Os telefones de contato do médico Daniel Fernandes Melo são 3081-6616 ou 3081-6989.

Pagamento dos pacientes

Não haverá qualquer compensação financeira aos participantes deste estudo.

Possíveis informações relevantes em relação ao desejo de continuar no estudo

Todos os achados descobertos durante a pesquisa que possam influenciá-los decisivamente em relação ao desejo de continuar no estudo serão relatados sempre que se tornarem disponíveis.

Contato do Comitê de Ética em Pesquisa

Caso seja necessário, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE para esclarecimentos ou informações quanto a validade da pesquisa: Av. 28 de setembro, 77 térreo Vila Isabel – Cep 20.551-030 – Tel: (21) 2868-8253 – E-mail: cep-hupe@uerj.br.

Consentimento

Tendo recebido todos os esclarecimentos necessários e, resguardados os preceitos éticos que regulamentam este termo segundo a resolução CNS 466/2012 do Ministério da Saúde, consinto em participar deste estudo.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de 20_____

Nome do Participante (letra de forma)

Assinatura do Participante

Dr. Daniel Fernandes Melo

Data

Dr. Carlos Baptista Barcaui

Data

APÊNDICE C – Ficha de Histopatologia (HP)

	CRITÉRIOS - HP	SIM	NÃO	NSA
01	PERDA DA ARQUITETURA EPIDÉRMICA/ ADELGAÇAMENTO DE EPIDERME	()	()	()
02	ESPONGIOSE	()	()	()
03	INFILTRADO INFLAMATÓRIO INTRAEPIDÉRMICO	()	()	()
04	CERATINÓCITOS NECRÓTICOS	()	()	()
05	DERMATITE DE INTERFACE – VACUOLIZAÇÃO/ ESPESSEAMENTO DA MEMBRANA BASAL	()	()	()
06	VASOS DILATADOS	()	()	()
07	INFILTRADO INFLAMATÓRIO PERIVASCULAR	()	()	()
08	COLÁGENO ESCLERÓTICO	()	()	()
09	INFILTRADO INFLAMATÓRIO PERIANEXIAL	()	()	()
10	INFUNDÍBULO DILATADO	()	()	()
11	TAMPONAMENTO FOLICULAR	()	()	()

APÊNDICE D – Ficha de Microscopia Confocal de Refletância (MCR)

	CRITÉRIOS - MCR	SIM	NÃO	NSA
01	PERDA DA ARQUITETURA NORMAL EM FAVO-DE-MEL DA EPIDERMIS NO NÍVEL DA CAMADA ESPINHOSA	()	()	()
02	ÁREA ESCURA EM TORNO DO EPITÉLIO DA CAMADA ESPINHOSA COM ESPAÇOS INTERCELULARES LARGOS	()	()	()
03	CÉLULAS REDONDAS A POLIGONAIS, LEVEMENTE REFRACTÍVAS NO NÍVEL DO ESTRATO ESPINHOSO	()	()	()
04	CÉLULAS REDONDAS A POLIGONAIS, PÁLIDAS, MAL DEFINIDAS, MAIORES QUE CERATINÓCITOS NORMAIS NO NÍVEL DO ESTRATO ESPINHOSO	()	()	()
05	CÉLULAS REDONDAS A POLIGONAIS LIGEIRAMENTE REFRACTÍVAS NO NÍVEL DA JDE, SOLITÁRIAS OU AGRUPADAS, ASSOCIADAS À OBLITERAÇÃO PARCIAL OU TOTAL DAS ESTRUTURAS SEMELHANTES A ANÉIS EM TORNO DA DERME PAPILAR	()	()	()
06	ESTRUTURAS CANALICULARES ESCURAS PROEMINENTES ARREDONDADAS OU LINEARES DENTRO DA PAPILA DÉRMICA	()	()	()
07	CÉLULAS REDONDAS A POLIGONAIS LEVEMENTE REFRACTÍVAS AO REDOR DE VASOS DÉRMICOS	()	()	()
08	FIBRAS PÁLIDAS MAL DEFINIDAS NO NÍVEL DA DERME SUPERFICIAL	()	()	()
09	CÉLULAS REDONDAS A OVAIS LEVEMENTE REFRACTÍVAS, EM TORNO DO EPITÉLIO ANEXIAL	()	()	()
10	LÚMEN REDONDO OU OVAL ESCURO MEDINDO DE 140-190 µm (NORMAL 45-80 µm)	()	()	()
11	MATERIAL ALTAMENTE REFRACTÍVIO DENTRO DO INFUNDÍBULO	()	()	()

ANEXO – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da eficácia da microscopia confocal como método diagnóstico no lúpus cutâneo crônico do couro cabeludo, comparando-a com os achados histopatológicos (padrão-ouro) característicos da doença

Pesquisador: DANIEL FERNANDES MELO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 69691517.7.0000.5259

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Médicas

Patrocinador Principal: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.282.207

Apresentação do Projeto:

Conforme os Pareceres Consubstanciados do CEP-HUPE de número 2.138.749 e 2.171.257.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme os Pareceres Consubstanciados do CEP-HUPE de número 2.138.749 e 2.171.257.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme os Pareceres Consubstanciados do CEP-HUPE de número 2.138.749 e 2.171.257.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme os Pareceres Consubstanciados do CEP-HUPE de número 2.138.749 e 2.171.257.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme os Pareceres Consubstanciados do CEP-HUPE de número 2.138.749 e 2.171.257.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Foram atendidas as considerações dos Pareceres anteriores. O projeto pode ser realizado da forma como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO.

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **E-mail:** cep.hupe.interno@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.282.207

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. S^a., que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_820709.pdf	03/08/2017 06:52:56		Aceito
Outros	PENDENCIAS_RESOLVIDAS.docx	03/08/2017 06:25:53	DANIEL FERNANDES MELO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_REVISADO.doc	03/08/2017 06:23:29	DANIEL FERNANDES MELO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_REVISADO.docx	03/08/2017 06:21:31	DANIEL FERNANDES MELO	Aceito
Outros	Declaracao_de_ciencia.pdf	26/06/2017 19:25:13	DANIEL FERNANDES MELO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	26/06/2017 19:24:06	DANIEL FERNANDES MELO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
 Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2868-8253 E-mail: cep.hupe.interno@gmail.com

- LISTA DE APRECIÇÕES DO PROJETO							
Apreciação ↕	Pesquisador Responsável ↕	Versão ↕	Submissão ↕	Modificação ↕	Situação ↕	Exclusiva do Centro Coord. ↕	Ações
E1	DANIEL FERNANDES MELO	4			Em Edição		   
N1	DANIEL FERNANDES MELO	3	08/11/2019	21/11/2019	Notificação Aceita	Sim	
PO	DANIEL FERNANDES MELO	3	03/08/2017	18/09/2017	Aprovado	Não	 

- HISTÓRICO DE TRÂMITES							
Apreciação	Data/Hora	Tipo Trâmite	Versão	Perfil	Origem	Destino	Informações
N1	21/11/2019 16:31:58	Aceitação do PP	3	Coordenador	UERJ - Hospital Universitário Pedro Ernesto/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro	UERJ - Hospital Universitário Pedro Ernesto/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro	
N1	08/11/2019 14:48:58	Notificação enviada	3	Pesquisador	PESQUISADOR	UERJ - Hospital Universitário Pedro Ernesto/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro	Notificação de alteração do título da pesquisa sem Ver mais >>
PO	18/09/2017 15:52:53	Parecer liberado	3	Coordenador	UERJ - Hospital Universitário Pedro Ernesto/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro	PESQUISADOR	