

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO  
ALEGRE – UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM  
PEDIATRIA: ATENÇÃO À SAÚDE DA CRIANÇA E DO  
ADOLESCENTE

Analú Vivian

**Efetividade a longo prazo do uso da  
mesalazina em crianças com  
alopecia areata moderada a grave.**

**UFCSPA**

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

Porto Alegre  
2021

**Analú Vivian**

**Efetividade a longo prazo do uso da  
mesalazina em crianças com  
alopecia areata grave.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Pediatria: Atenção à Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Prof. Dra. Ana Elisa Kiszewski Bau

**Porto Alegre  
2021**

#### Catálogo na Publicação

Vivian, Analú

Efetividade a longo prazo do uso da mesalazina em crianças com alopecia areata grave. / Analú Vivian. -- 2021.

77 p. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Pediatria, 2021.

Orientador(a): Ana Elisa Kiszewski Bau.

1. alopecia areata. 2. mesalazina. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

*Dedico este trabalho aos meus queridos pacientes e a todas as pessoas que têm ou já tiveram alopecia areata. Que esta pesquisa, de alguma forma, consiga ajudá-los e minimize os traumas psicológicos que essa doença traz, principalmente para crianças e adolescentes.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos que contribuíram de alguma forma para a concretização desta pesquisa em tempos difíceis de pandemia de Covid-19. À minha família, que entendeu meus momentos de ausência para realização deste trabalho. À Dra. Ana, minha orientadora, que sempre prontamente me ajudou. Aos meus queridos pacientes, e aos seus pais, que sempre contribuíram nas consultas e avaliações da melhor forma possível. Finalmente, agradeço a Deus, por me dar forças para seguir em busca dos meus sonhos e realizações.

## RESUMO

Há diversas opções terapêuticas para o tratamento da alopecia areata (AA), porém, a maioria com resultados conflitantes de eficácia. Sendo assim, nenhum medicamento está atualmente aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA). A AA grave costuma a longo prazo afetar significativamente a qualidade de vida, justificando, assim, a intervenção terapêutica. Nesse contexto, surge a necessidade de realização de novos estudos que busquem opções terapêuticas eficazes e seguras para a doença. Este trabalho tem o objetivo de avaliar a eficácia do uso da mesalazina no tratamento de crianças e adolescentes com AA moderada a grave por um período de no mínimo 12 meses de tratamento. Trata-se de um estudo retro e prospectivo, no qual foi avaliada a resposta de 18 pacientes com idades entre 6 e 15 anos, com diagnóstico de AA e escore da severidade da alopecia SALT (Severity of Alopecia Tool)  $\geq 40$ , ou com diagnóstico de AA difusa. Os resultados foram avaliados aos 6 e 12 meses após o início do tratamento, mediante resultado do SALT. Pacientes com AA grave (SALT  $\geq 50$ ) obtiveram, com o uso de mesalazina aos 6 meses de tratamento, 36% de redução média na doença. Aos 12 meses, houve um decréscimo de cerca de 66% na AA em decorrência da medicação. Já nos dois pacientes com AA moderada (SALT  $< 50$ ), houve igualmente elevada redução: 46,7% (6 meses) e 73,6% (12 meses). Os quatro pacientes com AA difusa também obtiveram resposta satisfatória de repilação. Nenhum dos pacientes apresentou efeitos adversos significativos durante o uso da medicação. Com este estudo, ressalta-se o provável benefício do uso da mesalazina na melhora e controle da AA, sendo essa uma segura possibilidade de tratamento na população pediátrica.

**Palavras-chave:** Mesalazina. Alopecia areata. Saúde da criança e do adolescente.

## ABSTRACT

There are several therapeutic options for the treatment of alopecia areata (AA). However, most of them present conflicting results of effectiveness, and none are currently approved by the Food and Drug Administration (FDA). Severe long-term AA can significantly affect life quality, justifying a therapeutic intervention. In this context, there is a need for further studies to present effective and safe therapeutic options for this disease. This work aims to evaluate the effectiveness of the use of mesalazine in the treatment of children and adolescents with moderate to severe AA for a period of at least 12 months of treatment. This is a retro and prospective study, in which the response of 18 patients, aged between 6 and 15 years, diagnosed with diffuse AA or AA with Severity of Alopecia Tool (SALT)  $\geq 40$  was evaluated. The results were evaluated at 6 and 12 months after the start of treatment, using the SALT result. Patients with severe AA (SALT  $\geq 50$ ) obtained, with the use of mesalazine at 6 months of treatment, an average reduction of 36% in the disease. At 12 months, there was a decrease of about 66% in AA due to the medication. In the two patients with moderate AA (SALT  $< 50$ ), there was also a high reduction: 46.7% (at 6 months) and 73.6% (at 12 months). The four patients with diffuse AA also obtained a satisfactory repilation result. None of the patients showed significant adverse effects during the use of the medication. Through this study are emphasized the possible benefits of using mesalazine in improving and controlling AA, presenting this medication as a safe possibility of treatment in the pediatric population.

**Keywords:** Mesalazine. Alopecia areata. Child and adolescent health.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Auxílio visual para estimar a porcentagem de perda de cabelo no couro cabeludo e calcular o SALT..... 17
- Figura 2** – Exemplo de como calcular o SALT. O escore SALT é igual à soma da perda de cabelo do couro cabeludo em cada área..... 17

## LISTA DE ABREVIATURAS

5-ASA: Ácido 5-aminossalicílico  
AA: Alopecia Areata  
AT: Alopecia Total  
AU: Alopecia Universal  
CEP: Conselho de Ética em Pesquisa  
DFCP: Difenciprona  
ECR: Ensaio Clínico Randomizado  
FAN: Fator Antinuclear  
FDA: *Food and Drug Administration*  
JAK: Janus Kinase  
MTX: Metotrexato  
PUVA: Psoraleno + UVA (Ultravioleta A)  
RBP: *Retinol-binding protein*  
SALT: *Severity of Alopecia Tool*  
TOC: Transtorno Obsessivo Compulsivo  
TPO: Antitireoperoxidase  
TSH: Hormônio Estimulante da Tireóide  
VDRL: *Venereal Disease Research Laboratory*

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>14</b>
2.1 EPIDEMIOLOGIA .....	14
2.2 ETIOLOGIA .....	14
2.3 PATOGÊNESE .....	15
2.4 CLASSIFICAÇÃO .....	16
2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO .....	18
2.6 IMPLICAÇÕES PSIQUIÁTRICAS.....	20
2.7 PROGNÓSTICO.....	20
2.8 TRATAMENTO .....	21
<b>2.8.1 Alopecia Areata Localizada</b> .....	<b>22</b>
<b>2.8.2 Alopecia Areata Extensa</b> .....	<b>23</b>
<b>2.8.3 Alopecia Areata em Crianças</b> .....	<b>25</b>
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>26</b>
3.1 OBJETIVO GERAL.....	26
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
<b>4 HIPÓTESE</b> .....	<b>27</b>
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	<b>28</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>29</b>
<b>APÊNDICE A – Ficha clínica para os pacientes com diagnóstico de alopecia areata moderada a grave</b> .....	<b>36</b>
<b>APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)</b> .....	<b>39</b>
<b>APÊNDICE C – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE)</b> .....	<b>42</b>
<b>APÊNDICE D – Termo de Concessão Para Uso de Imagem</b> .....	<b>43</b>
<b>APÊNDICE E – Artigo Científico</b> .....	<b>44</b>
<b>ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP</b> .....	<b>62</b>

**ANEXO B – Normas da Revista JAAD (Journal of the American Academy of Dermatology) .....66**

## 1 INTRODUÇÃO

A alopecia areata (AA) é uma forma de alopecia autoimune não cicatricial, na qual as células T invadem os folículos capilares causando queda de cabelo<sup>1</sup>, que pode afetar o couro cabeludo, sobrancelhas, cílios e pelos do corpo<sup>2</sup>. É classificada baseada na sua extensão e topografia de acometimento em placas, total, universal, ofiásica, ofiásica invertida (tipo sisaifo) e difusa<sup>3</sup>. Afeta tanto adultos quanto crianças com prevalência estimada em 1,7% na população geral<sup>1,4,5</sup>, mas estima-se que aproximadamente 20% de todos os casos de AA ocorram na infância<sup>1</sup> e que apresentem um prognóstico pior do que na vida adulta<sup>6</sup>.

A AA grave a longo prazo pode afetar significativamente a qualidade de vida, justificando, assim, a intervenção terapêutica<sup>7</sup>. A doença pode ser particularmente difícil para pacientes pediátricos e seus pais, que muitas vezes buscam tratamentos alternativo, sem eficácia comprovada. Há na literatura estudos evidenciando um status psiquiátrico e uma qualidade de vida piores nos pacientes com AA, principalmente em idades mais jovens<sup>8</sup>.

Infelizmente, as opções tradicionais de tratamento são frequentemente decepcionantes. Vários tratamentos estão disponíveis, mas nenhum está atualmente aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para esta indicação e não há consenso sobre o tratamento na prática clínica<sup>4</sup>. Os esteróides tópicos e o minoxidil tópico são freqüentemente prescritos e parecem seguros nos casos menos extensos, mas não demonstraram dados de eficácia em longo prazo. Outros tratamentos, como as injeções intralesionais de corticosteróides, são frequentemente usados, mas também não demonstraram eficácia consistente na literatura<sup>9</sup>, podendo ser usadas como terapia adjuvante a tratamentos sistêmicos, porém menos eficazes em doença mais grave<sup>10</sup>. Além disso, por se tratar de um procedimento doloroso, em geral, não é indicado para pacientes pediátricos. Corticoide oral é com frequência utilizado no tratamento de AA grave. Até 80% dos pacientes respondem a corticosteróides orais, enquanto pelo menos 11% são refratários ao tratamento, mesmo com altas doses. Entre os que respondem, 50% irão recidivar com redução da dose ou logo após a descontinuação do tratamento<sup>9</sup>. Não há consenso de especialistas sobre o uso ótimo da prednisolona oral na AA. Enquanto um número de

dermatologistas prefere pulsos orais de corticoide, há pequenas evidências de que isso ofereça maior eficácia ou segurança<sup>9,10</sup>.

No entanto, como se trata de uma doença crônica, o uso de corticoesteroides orais diariamente, por tempo prolongado, está contraindicado em função dos parafeitos envolvidos no uso crônico, como hipertensão arterial sistêmica, déficit de crescimento e síndrome de Cushing<sup>9</sup>. Um estudo transversal em crianças com AA severa constatou que terapia com corticoesteroides sistêmicos em pulsos modificou o curso inicial da doença, porém não influenciou os resultados a longo prazo<sup>11</sup>. O uso em pulsos do corticoide sistêmico poderá ser usado quando se evidenciar atividade da doença, como, por exemplo, um teste de tração positivo apesar de o paciente já vir em uso de outra medicação para o tratamento da AA.

Essa falta de tratamentos efetivos faz com que os dermatologistas continuem buscando opções adicionais para essa condição frustrante<sup>2</sup>. Recentemente, imunossupressores sistêmicos como metotrexato<sup>2,3,6,7,9</sup>, ciclosporina<sup>3,9</sup> e tofacitinib<sup>3,9</sup> se mostraram opções no tratamento de AA grave, porém, com resultados variáveis e conflitantes, principalmente a longo prazo. Estes agentes podem ser usados sozinhos ou em combinação com prednisolona. Eles parecem ser mais eficazes quando usados como agentes poupadores de esteroides para prevenir a recaída de AA, em vez de como monoterapia para iniciar repilação em AA.

Não há consenso sobre a escolha de um certo agente poupador de esteroides em detrimento de outro. Não há também nenhuma maneira uniformemente aceita para julgar a eficácia relativa desses medicamentos. Recaídas menores durante a terapia com poupadores de esteroides tendem a ser tratadas com a adição de triancinolona intralesional<sup>10</sup> ou corticoesteroides por curta duração de tempo. Recaídas importantes são geralmente manejadas com a troca do esquema terapêutico.

Vários outros agentes sistêmicos também foram descritos em relatos de caso ou pequenas séries de casos. Estes incluem sinvastatina/ezetimiba<sup>12,13</sup>, hidroxiclороquina<sup>3</sup>, micofenolato mofetil<sup>9,13</sup>, tacrolimus<sup>9</sup> e sulfasalazina<sup>3,9,13</sup>.

Nesse contexto surgem outras opções terapêuticas e necessidade de estudos adicionais no tratamento da AA. A sulfasalazina vem sendo usada com segurança na doença, porém, apresenta com frequência parafeitos

gastrointestinais. Sabe-se que a sulfasalazina é uma opção para os casos refratários de AA. Ela é um pró-fármaco composto por ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) ligado à sulfapiridina, sendo essa última a responsável pela maioria dos seus eventos adversos relacionados à droga, como dor de cabeça, anorexia, náusea e vômito, que ocorrem em 10% a 45% dos pacientes que usam a medicação. Já a mesalazina (liberação retardada do 5-ASA), a qual não contém sulfapiridina, é melhor tolerada do que a sulfasalazina e foi associada a bons desfechos em casos de AA em crianças<sup>4</sup>.

Os possíveis eventos adversos desse medicamento incluem principalmente os relacionados ao trato gastrointestinal, com eructações, dor abdominal e constipação. Ainda, é possível a ocorrência de alteração de enzimas hepáticas e alteração do sedimento urinário, que estão associados ao uso da mesalazina e, portanto, os pacientes que estão em uso dessa medicação devem ser submetidos a exames de sangue e urina regularmente. Nesse sentido, o presente estudo objetiva avaliar o uso dessa medicação em crianças e adolescentes com AA extensa e realizar seu seguimento para verificar sua efetividade a longo prazo.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 EPIDEMIOLOGIA

Diversos estudos têm estabelecido que a AA afeta 1-2% da população geral com um risco estimado de 1,7%<sup>1,4,5,7,13</sup>. Entretanto, a prevalência pode variar entre 0,1 a 6,9% dependendo da população estudada<sup>5</sup>. Em um inquérito feito pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, a AA foi responsável por 1,2% de todos atendimentos dermatológicos<sup>3</sup>.

Não há predileção por sexo, apesar de alguns estudos sugerirem leve predominância no sexo feminino<sup>14,15</sup>. Pode afetar todos os grupos etários, sendo que cerca de 25% dos afetados são crianças e 60% dos casos ocorrem entre os 10 e 25 anos de idade. Raramente ocorre após os 60 anos de idade. AA em neonatos é mais incomum, e quando ocorre, normalmente aparece nos primeiros meses de vida<sup>5</sup>.

### 2.2 ETIOLOGIA

A etiologia da AA é desconhecida, porém, é possível que fatores genéticos, ambientais e imunológicos possam estar envolvidos<sup>5</sup>. Tem sido proposto que o estresse possa contribuir com o desenvolvimento da AA, sendo que 23% dos pacientes passaram por problemas emocionais antes do início da AA<sup>16</sup>. Ainda, outros fatores como infecções, toxinas, e até mesmo mudanças na dieta, podem estar associados com processos de desregulação imunológica e são implicados como possíveis fatores de gatilho na doença, apesar de não terem sido bem estudados<sup>5,15,17</sup>.

A maior parte dos casos de AA é esporádica, porém, alguns estudos mencionam uma associação entre fatores genéticos e desenvolvimento da doença. A porcentagem de crianças com AA e história familiar positiva na literatura varia de 8,4% a 51,6%<sup>1</sup>. Um estudo afirma que 10 a 42% dos casos têm uma história familiar positiva para AA, usualmente envolvendo, no mínimo, um familiar de primeiro grau<sup>14</sup>.

Há uma associação de AA com vitiligo<sup>1,5,18</sup>, sendo que um paciente com AA tem duas vezes mais probabilidade de ter vitiligo do que a população geral. Indivíduos que já tem vitiligo têm quatro vezes mais risco de desenvolver AA<sup>5</sup>.

A atopia também tem sido associada com o risco e gravidade aumentada de AA<sup>1</sup>. É sugerido que a disfunção nas células T regulatórias, presente nos pacientes atópicos, possa contribuir para o desenvolvimento, possivelmente mais precoce, de doenças autoimunes, como é o caso da AA. Ainda, a AA tem sido associada a outras doenças autoimunes como tireoidite, psoríase, doença celíaca, diabetes melitus tipo 1 e lúpus<sup>9</sup>. A exata relação entre AA pediátrica e outras doenças autoimunes não é clara e a maioria dos pacientes com AA são indivíduos previamente hígidos<sup>19</sup>. Há também uma associação com a trissomia do 21 (Síndrome de Down), com um aumento de prevalência da AA em 9% nesses pacientes<sup>9</sup>.

Há uma hipótese de que a AA possa ser causada pela infiltração de linfócitos T CD4+ e CD8+ no bulbo do folículo capilar, especialmente na fase anágena<sup>17,20</sup>. Há, também, contribuição de outras células nesse processo, como células natural-killer, macrófagos, células de Langerhans e citocinas que gerariam três eventos: processo inflamatório na periferia da placa de alopecia, alteração nos ciclos do folículo e inibição do crescimento<sup>5,19,21</sup>.

### 2.3 PATOGÊNESE

A patogênese da AA não está completamente compreendida<sup>5,19</sup>. A principal suposição dos estudos seria a de haver um mecanismo autoimune envolvendo infiltração de células T citotóxicas que levam a uma interrupção no crescimento capilar<sup>19</sup>.

O folículo capilar passa por três fases durante seu ciclo capilar normal: anágena, catágena e telógena. A fase anágena é considerada a fase de crescimento (aproximadamente 1cm por mês) e é a fase mais longa, durando de 2-6 anos. Na fase catágena, que dura de 2-4 semanas, o crescimento folicular é interrompido e um processo de apoptose do queratinócito do folículo ocorre. A fase telógena, a qual tem duração de 2-3 meses, é caracterizada por um momento de inatividade, em que o cabelo é gradualmente perdido antes de se começar um novo ciclo.<sup>21,22</sup> Na AA, a perda capilar se deve à uma alteração

nesse ciclo capilar, ocorrendo uma transição prematura da fase anágena para a catágena ou da anágena para a telógena.<sup>5</sup> O gatilho exato para esse ataque inflamatório – e as mudanças subsequentes no cabelo, é desconhecido<sup>19</sup>.

Alguns genes têm sido estudados na patogênese da AA, especialmente os que têm funções específicas no folículo capilar, tais como: STX17, PRDX5, ULBP6 e ULBP3; e genes associados a processos inflamatórios ou à resposta inflamatória, tais como: HLA, NOCH4, MICA, IL-13, IL-4, PTPN2, IRG, IFN, NKG2D, IKZF4, CTLA4<sup>5</sup>. Também, alguns anticorpos, como aqueles contra tirosina hidroxilase<sup>23,24</sup> e proteína de ligação ao retinol (RBP) 4<sup>25</sup>, têm sido relatados na AA, entretanto sua patogenicidade permanece obscura<sup>26</sup>.

## 2.4 CLASSIFICAÇÃO

A AA é dividida de acordo com a gravidade e dependendo das áreas em que a perda de cabelos é observada<sup>3</sup>:

- Em placas: é a mais comum, correspondendo a 90% dos subtipos<sup>14</sup>, caracterizada por regiões normalmente arredondadas sem pelos no couro cabeludo ou outras regiões do corpo<sup>3,5</sup>;

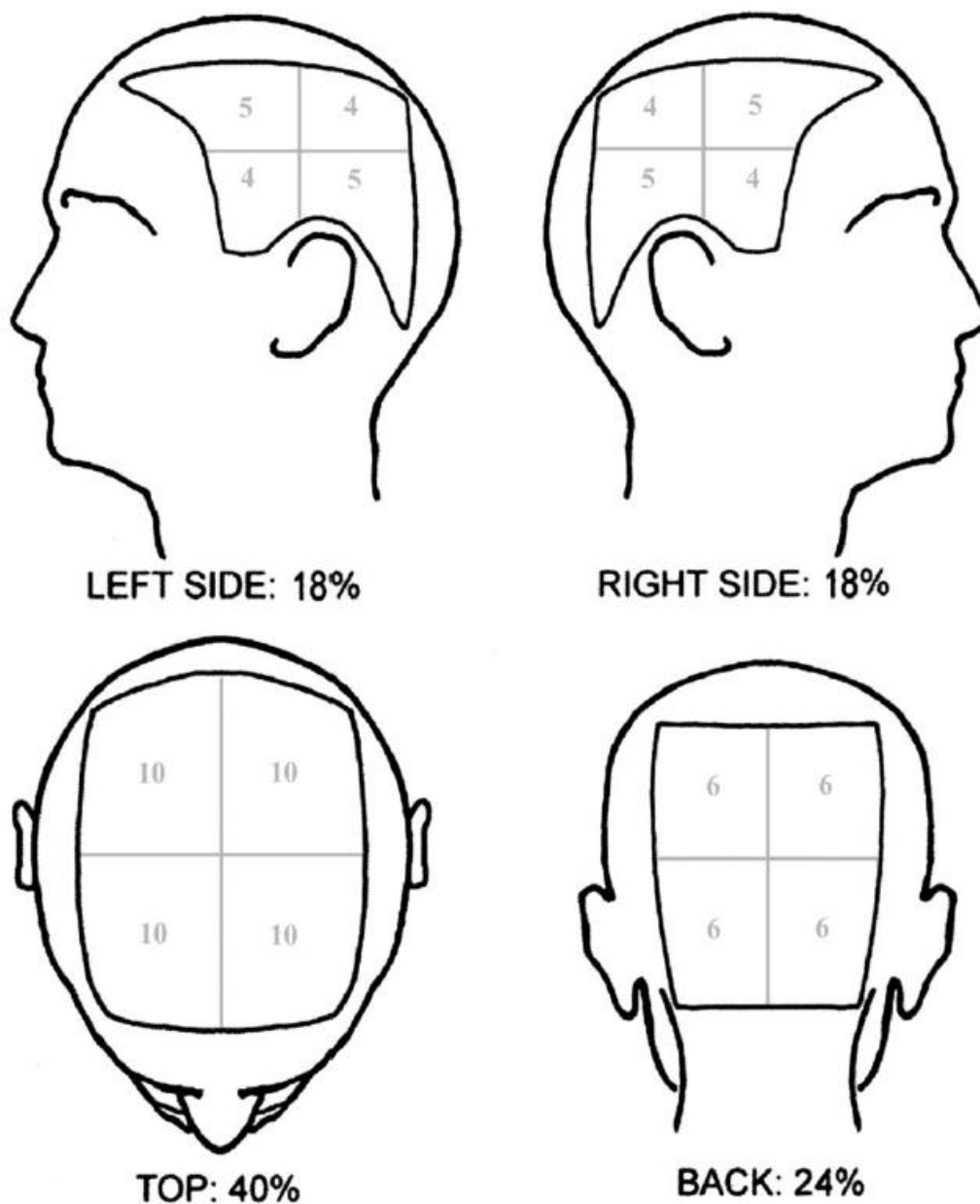
- Alopecia totalis (AT): perda completa ou quase completa de pelos no couro cabeludo<sup>3,5</sup>;

- Alopecia universalis (AU): é o subtipo mais grave e diferencia-se do anterior pois a perda de pelos é observada em todo corpo, além do couro cabeludo<sup>3,5</sup>.

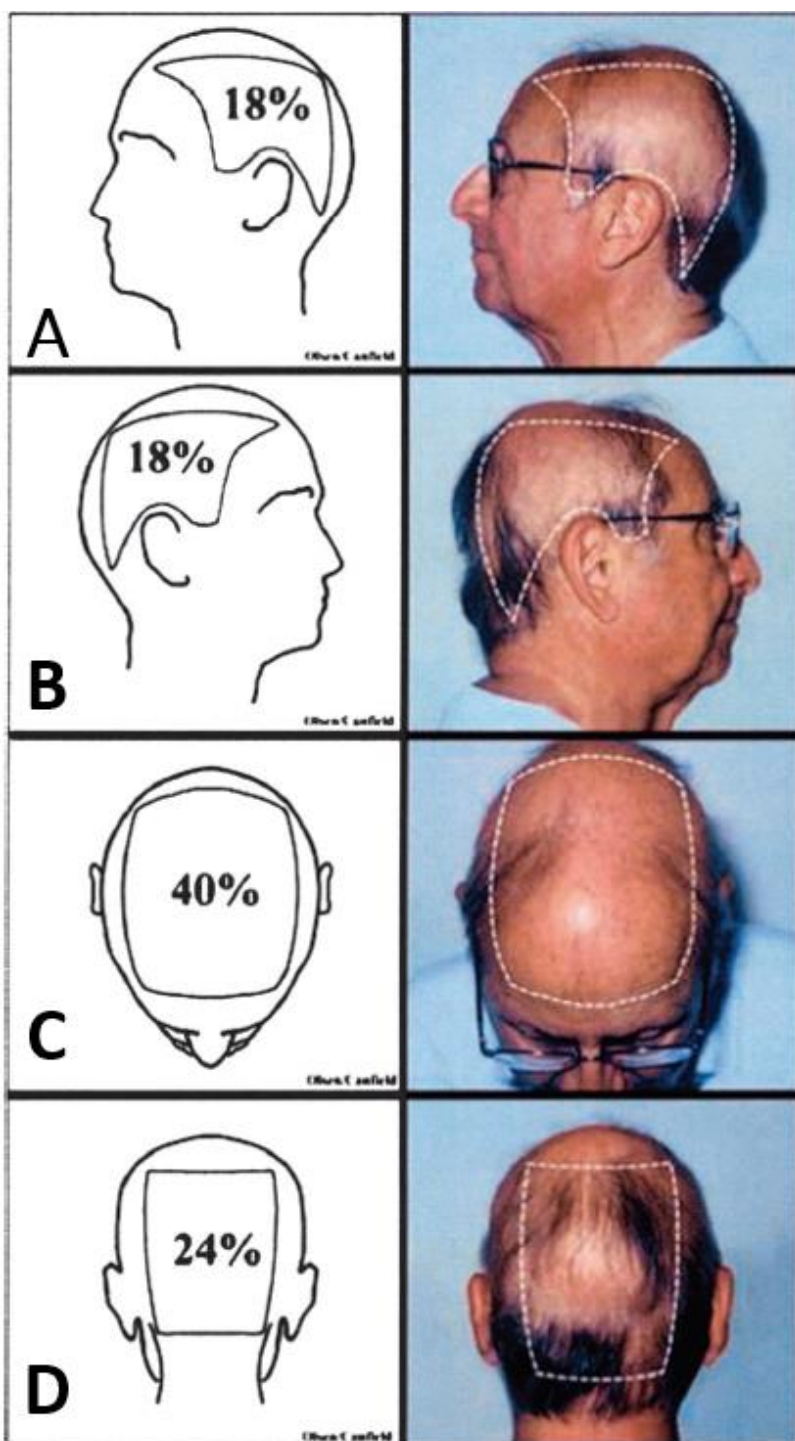
Outras apresentações mais incomuns incluem o padrão ofiásico, perda de cabelo com placas alopécicas largas nas laterais e na região occipital do couro cabeludo, e o padrão em sisaifo, no qual a perda se concentra na região do vértice e frontoparietal do couro cabeludo, poupando as regiões laterais e occipital<sup>27,28</sup>. Ainda há a apresentação da AA difusa, quando há uma diminuição global da densidade, sem placas<sup>3,19</sup>.

A porcentagem total de perda de cabelo no couro cabeludo é realizada principalmente por um escore conhecido internacionalmente, o SALT (*Severity alopecia tool*) (Figuras 1 e 2). Um SALT maior ou igual a 50% significa AA grave. A resposta clínica ao tratamento proposto também é avaliada de acordo com o SALT<sup>29,30</sup>. O auxílio visual SALT I, publicado pela primeira vez em 1999<sup>30</sup>

atualizado em 2004<sup>29</sup>, ajuda significativamente a visualizar a quantidade de perda de cabelo terminal em cada um dos quatro quadrantes do escalpo e, depois de somá-los, gera a porcentagem total de perda de cabelo do couro cabeludo, ou pontuação SALT.



**Figura 1** – Auxílio visual para estimar a porcentagem de perda de cabelo no couro cabeludo e calcular o SALT. Fonte: adaptado pela autora de Olsen et al. (2004, p. 442)<sup>29</sup>



**Figura 2** – Exemplo de como calcular o SALT. O escore SALT é igual à soma da perda de cabelo do couro cabeludo em cada área.

A. Vista lateral esquerda =  $95\% \times 18 = 17,1$ ;

B. Vista lateral direita =  $90\% \times 18 = 16,2$ ;

C. Topo do couro cabeludo =  $95\% \times 40 = 38$  (percebendo que a maior parte da queda de cabelo é provavelmente queda de cabelo de padrão masculino);

D. Parte posterior do couro cabeludo =  $55\% \times 24 = 13,2$ .  $a + b + c + d = 17,1 + 38 + 16,2 + 13,2 = 84,5\%$  de queda de cabelo ou SALT 84,5.

Fonte: adaptado pela autora de Olsen et al. (2004, p. 443)<sup>29</sup>

## 2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Clinicamente, a AA em placas é a forma mais comum<sup>14,31</sup>. É caracterizada pela presença de áreas circulares ou ovalares sem pelos no couro cabeludo, sobrancelhas, cílios ou outros lugares do corpo que tenham pelos<sup>2,5</sup>. Nos adultos, em adição às áreas já mencionadas, placas podem ser também observadas em área de barba e na região púbica. O número de placas pode variar em cada paciente<sup>5</sup>.

A dermatoscopia tem sido aplicada no couro cabeludo para auxílio de diagnósticos de doenças neste lugar específico. A dermatoscopia do couro cabeludo também leva o nome de tricoscopia<sup>26</sup>. O diagnóstico é feito baseado na avaliação clínica e dermatoscópica, sendo que as alterações dermatoscópicas características da AA incluem: pontos amarelos, pontos pretos, cabelo afilado, cabelo quebrado e pequenos cabelos velus<sup>3,5,26</sup>, exame anatomopatológico pode ser feito nos casos duvidosos<sup>3,5,31</sup>, principalmente na forma difusa, nos quais serão observados agregados de células na região do bulbo do folículo capilar, região inflamada na AA<sup>5</sup>. As unhas e a aparência dos cabelos devem ser avaliadas no exame clínico. Cerca de 10 a 66% dos pacientes com AA apresentam pitting ungueal, sendo essa a manifestação clínica mais comum<sup>32</sup> e podendo preceder a perda de cabelos por anos<sup>9</sup>, seguida por distrofia inespecífica da unha<sup>1</sup>; cabelos brancos, finos e sem brilho podem ser observados em alguns pacientes com AA<sup>1,5</sup>.

Exames complementares não são necessários, porém, a depender da suspeita clínica, alguns podem ser requisitados, como: hemograma, glicemia de jejum, FAN, VDRL, TSH, T4 livre, anti-TPO, antitireoglobulina, 25-OH, vitamina D, vitamina B12, zinco, ferritina e proteína C-reativa<sup>3</sup>.

Diagnóstico diferencial deve ser considerado. As principais condições que se assemelham à AA nas crianças são a tinea capitis<sup>31</sup> e a tricotilomania, também alopecia triangular congênita e a perda de cabelos neonatal transitória. Em ambos, crianças e adultos, eflúvio telógeno e alopecia de tração devem ser diferenciados<sup>5</sup>.

## 2.6 IMPLICAÇÕES PSIQUIÁTRICAS

Dado o curso clínico crônico, recidivante e imprevisível, bem como o impacto sobre a aparência, não surpreende que a AA cause impactos psicológicos significantes nos pacientes com a condição<sup>33</sup>. A AA é a segunda causa principal de encaminhamento psiquiátrico por dermatologistas, atrás apenas de psoríase<sup>3</sup>. Em uma recente revisão sistemática, Toussi *et al.* identificaram dez estudos que focavam nos distúrbios psicológicos e psiquiátricos em crianças com AA. Os autores encontraram uma prevalência de transtorno depressivo maior de 50%, de transtorno obsessivo compulsivo (TOC) em 30%, além de desordens de ansiedade e de humor<sup>33</sup>. Um estudo<sup>34</sup> investigou as ramificações sociais dos pacientes com AA em crianças, mostrando que as crianças saudáveis percebem as crianças com AA como doentes, enfatizando a necessidade de acompanhamento psicológico e aconselhamento aos pacientes e seus familiares para evitar um possível isolamento social dessas crianças com essa condição. Adolescentes e crianças com AA reportaram piora na qualidade de vida e distúrbios relacionados a suas atividades cotidianas<sup>8</sup>.

O risco de suicídio em pacientes com AA não é bem claro, alguns estudos não demonstraram haver aumento no risco, porém, um estudo apresentou 12,8% de risco de pacientes com AA cometerem suicídio<sup>33,35</sup>.

## 2.7 PROGNÓSTICO

AA tem uma evolução variável e imprevisível em cada paciente<sup>5,19,26</sup>. É possível ocorrer remissão espontânea<sup>9</sup>, bem como evoluir para formas não responsivas a tratamentos. Cerca de 50% dos pacientes com AA apresentam repilação espontânea nos primeiros seis meses e 70% apresentam repilação no primeiro ano, embora a doença possa recorrer<sup>3</sup>. O período de repilação varia: alguns pacientes têm crescimento total dos cabelos, outros tem áreas persistentes sem crescimento e alguns pacientes repilam mas depois perdem novas áreas de cabelos, mesmo durante o crescimento em outras áreas (recidivas crônicas)<sup>19</sup>.

Cerca de 7% dos pacientes vão evoluir para formas mais graves da doença, como a AT ou AU, sendo que as mesmas geralmente respondem pior

ao tratamento, com taxas de recuperação em longo prazo menores de 10%<sup>3,5</sup>. Já os pacientes com subtipo difuso têm prognóstico mais favorável, independente do tratamento<sup>5,36</sup>. Alguns fatos relacionados a pior prognóstico são: início da doença na infância, duração do episódio maior que um ano, área extensa ou ofiásica, acometimento ungueal, associação com atopia, associação com doenças autoimunes, principalmente endócrinas, história familiar de AA e associação com doenças genéticas, como Síndrome de Down<sup>3,5,19</sup>.

Alguns critérios de atividade são considerados no acompanhamento do paciente e que podem ajudar na mudança ou manutenção do tratamento e avaliação da resposta à terapêutica empregada. Entre eles estão a presença de pontos pretos, pelos em pontos de exclamação, hastes fraturadas e constrictões de Pohl-Pinkus, avaliados na dermatoscopia e também em critérios clínicos, como aumento do tamanho ou surgimento de novas placas e teste de tração positivo<sup>3,9</sup>.

## 2.8 TRATAMENTO

A resposta da AA ao tratamento é imprevisível<sup>9</sup>. Os objetivos do tratamento incluem evitar progressão da doença e atingir resposta de repilação satisfatória<sup>37</sup>. Entretanto, terapêuticas atuais no manejo da AA, principalmente total e universal, são subótimas com diversas incertezas na escolha do tratamento, sua duração, indicação e eficácia<sup>37,38</sup>. Não há, atualmente, tratamentos disponíveis que sabidamente induzam remissão sustentada,<sup>10</sup> e até durante um curso de tratamento bem-sucedido, pequenas recaídas podem ocorrer<sup>9</sup>.

Até 2018, havia apenas uma revisão sistemática publicada evidenciando os tratamentos para AA, na qual três estudos clínicos randomizados de 21 agentes sistêmicos usados na AA foram abordados<sup>37,39</sup>. Também em 2018, um grupo de dermatologistas australianos publicou outra revisão sistemática sobre agentes sistêmicos usados na AA, onde encontraram dezesseis estudos. As terapias mais frequentemente investigadas foram pulsoterapia de prednisolona e inosiplex oral<sup>37</sup>. Em 2020, Fukomoto *et al.* realizaram outra revisão sistemática examinando as opções de tratamento para a AA, na qual evidenciaram 54

ensaios clínicos randomizados (ECR) com 49 opções terapêuticas em 3.149 pacientes. Os autores encontraram como melhor taxa de sucesso terapêutico a opção de pentoxifilina associada à corticoterapia tópica<sup>40</sup>.

Extensão, atividade, duração da doença e faixa etária do paciente são os principais fatores que devem ser levados em conta na hora de escolher o tratamento<sup>10,38</sup>. É importante ressaltar que, em alguns casos, não é apropriado realizar um tratamento medicamentoso na AA. Deve ser avaliado o desejo do paciente, no entanto, na maior parte dos casos, os pacientes que procuram atendimento médico desejam receber remédios que auxiliem no tratamento. Deve-se conversar e explicar aos pacientes que há possibilidade de repilação espontânea para auxiliar na decisão sobre o tratamento. Taxas de repilação espontânea variam de 8% nos casos de doença extensa (SALT > 50) para 68% nos casos de AA limitada (SALT < 25%)<sup>10</sup>.

### **2.8.1 Alopecia Areata Localizada**

Nos casos de AA localizada, com presença de placas isoladas, de pequenas dimensões (<3cm), curta duração ou que ocupam menos de 25% do couro cabeludo, os corticoesteroides injetáveis são considerados primeira linha no tratamento<sup>3,10</sup>. O corticoesteróide mais utilizado é o acetonido de triancinolona<sup>10</sup>. Cerca de 60 a 75% dos pacientes com AA em placas submetidos à infiltração de corticoesteroides apresentam crescimento dos cabelos; a percepção da resposta clínica ocorre, em geral, cerca de seis semanas após início do tratamento<sup>3,9,26</sup>. No caso da população pediátrica, essa opção é menos utilizada pela menor tolerância à dor que esses pacientes possuem, pois a infiltração é dolorosa<sup>9</sup>. Já os corticoesteroides tópicos tornam-se boas opções e são mais toleradas do que injeções nos casos de AA não extensa em crianças, apesar de seus resultados na repilação serem inferiores do que os corticoesteroides intralesionais<sup>10</sup>. Corticoesteroides de alta potência como o clobetasol são mais efetivos<sup>41</sup>. Pode ser usado em espuma, creme ou pomada e também pode ser aplicado sob oclusão, tendo, então, sua eficácia aumentada<sup>3</sup>. Em pacientes menores de 10 anos de idade, são usadas, normalmente, opções menos potentes que o clobetasol, como a mometasona<sup>10</sup>.

Minoxidil tópico é considerado superior ao placebo quando usado em AA em placas e seu uso concomitante com antralina tópica ou corticoterapia intralesional parece fornecer resultados superiores quando usado isoladamente<sup>3,10,19</sup>.

## 2.8.2 Alopecia Areata Extensa

Imunoterapia tópica é feita com agentes desencadeantes de dermatite de contato alérgica e são usados na AA com intuito de diminuir a inflamação linfocítica do folículo anágeno, causando um provável desvio do processo inflamatório do bulbo para o local onde está sendo induzido o novo processo inflamatório pela medicação. No Brasil, o agente sensibilizante mais usado é a difenciprona (DFCP), que está disponível apenas em farmácias de manipulação<sup>3</sup>. Usada principalmente em casos extensos e na AA localizada não responsiva à corticoterapia tópica, tem uma taxa de sucesso de aproximadamente 50 a 70%<sup>10,42</sup>. As complicações mais frequentes dessa terapia são hiperpigmentação, hipopigmentação, eczema intenso, bolhas, linfonodomegalia, foliculite e sintomas gripais<sup>3,13</sup>.

A antralina também visa a desviar o processo inflamatório para longe do bulbo, causando, por sua vez, uma dermatite de contato irritativa<sup>10</sup> ao invés de alérgica<sup>3</sup>. Também só está disponível no Brasil para manipulação. Não há efeitos colaterais sistêmicos se usada em crianças, o que justifica o seu uso<sup>3</sup>. Como efeitos colaterais locais pode ocorrer irritação, foliculite, alteração da coloração da pele, linfadenopatia regional<sup>13</sup>. Apresenta uma repilação de até 75% nos casos de AA em placas<sup>3,13</sup>.

Corticoesteroides sistêmicos são amplamente utilizados em doenças autoimunes e têm demonstrado benefício no tratamento da AA, com respostas inferiores nos subtipos ofiásica e universal<sup>10</sup>. Não há consenso na literatura sobre dose e tempo de uso da corticoterapia oral diária na AA<sup>3,9</sup>. Prednisona pode ser usada em doses que variam de 0,1-1mg/kg/dia. Há, também, opção de ser realizado tratamento em pulsos<sup>9,13</sup>, com diversos esquemas possíveis e que acabam sendo usados de acordo com a experiência do médico que conduz o caso. Apesar de custo mais elevado, deflazacorte aparece como opção mais segura por ter menos efeitos colaterais entre as classes de corticoesteroides<sup>3</sup>.

As taxas de resposta com corticoesteroides são altas, chegando a 80%, porém, muitos pacientes apresentam recaídas com a redução da dose ou logo após a retirada da medicação<sup>9,13</sup>. Repilação maior que 75% pode ocorrer em 16-88% dos pacientes, com fatores como extensão e duração da doença envolvidos nessa resposta<sup>37,43</sup>. Para os que respondem à essa medicação, mas que se tornam corticodependentes, a associação de outra medicação sistêmica com o intuito de ser poupadora de corticoide pode ser útil<sup>3</sup>. Efeitos colaterais possíveis dos corticoesteroides incluem supressão do eixo pituitária-adrenal, efeitos no crescimento e integridade dos ossos, alterações oculares e piora de hipertensão arterial e diabetes melitus<sup>10</sup>.

Imunossupressores como metotrexato (MTX), ciclosporina e azatioprina têm sido utilizados nos casos de falha na terapia padrão ou em pacientes com AA moderada a grave, nos quais é necessário poupar o uso de corticoide<sup>10</sup>. No caso do MTX, melhores respostas são observadas em homens, pacientes com mais de 40 anos, com menos de cinco anos de doença, que atingiram doses acumuladas de 1.000-1.500mg e que receberam corticoesteroides além do MTX<sup>3,44</sup>. Taxas de repilação completa chegam a 63% dos pacientes que usaram MTX<sup>13</sup>.

Uso prolongado é necessário e recorrência pode ocorrer após retirada da medicação. Ciclosporina é o único imunossupressor com estudo controlado, duplo cego, randomizado com evidência de resposta na AA, porém, com alta recorrência e incidência elevada de efeitos colaterais, o que limita seu uso<sup>45</sup>. Azatioprina também é opção e foi observada alguma repilação em 43% dos pacientes que a utilizaram durante quatro a seis meses<sup>3</sup>.

Inibidores da Janus quinase (JAK) de uso oral, incluindo tofacitinib, ruxolitinib e baricitinib têm mostrado opções eficazes no tratamento da AA e foram estudados em pacientes refratários a outros tratamentos, no entanto, com dados de segurança a longo prazo ainda limitados<sup>3,9,46</sup>. As opções tópicas dos inibidores da JAK parecem interessantes no sentido de minimizar efeitos adversos<sup>46</sup>, porém ainda não estão disponíveis em formulações padrão e os relatos da literatura baseiam-se em apresentações manipuladas, com resultados variáveis e que devem ser estudados de forma mais aprofundada<sup>3,9,10</sup>.

Outras opções terapêuticas descritas na literatura que ainda precisam ser melhor avaliadas, bem como definido seu papel na AA, são: estatinas<sup>3,12</sup>,

apremilast<sup>3</sup>, crisaborole<sup>10</sup>, hidroxicloroquina, zinco, minoxidil oral, Psoraleno + Ultravioleta A (PUVA) e excimer laser<sup>3</sup>.

Sulfasalazina e mesalazina têm sido usadas em diversas condições autoimunes como retocolite ulcerativa, doença de Crohn, psoríase. Rashidi e Mahd evidenciaram em um estudo com 39 pacientes com AA, realizado em 2008, 25,6% de resposta satisfatória ao uso de sulfasalazina por seis meses<sup>47</sup>. Por apresentar menos efeitos colaterais e ser melhor tolerada que a sulfasalazina<sup>48</sup>, a mesalazina foi estudada pelo grupo de estudo do ambulatório de Dermatopediatria da UFCSPA, no Hospital Santo Antônio, em Porto Alegre, RS, Brasil, do qual a autora do presente trabalho faz parte, inicialmente com uma série de cinco casos de pacientes pediátricos<sup>4</sup> que apresentaram boa resposta e alta taxa de repilação com uso da mesalazina, estudo que motivou o atual trabalho.

### **2.8.3 Alopecia Areata em Crianças**

Há duas revisões sistemáticas publicadas em 2021 sobre o manejo terapêutico em crianças e adolescentes com AA<sup>49,50</sup>. Uma delas revisou 89 artigos e concluiu que apesar de dados limitados, glicocorticoides e inibidores da JAK devem ser considerados os medicamentos melhores documentados e mais efetivos no tratamento da AA em crianças, porém, sem dados suficientes para comparar segurança e taxas de recaídas nessas modalidades terapêuticas<sup>49</sup>. Em outra revisão, Barton *et al.* encontraram 122 estudos incluindo 1.032 pacientes e concluíram que os corticoesteroides tópicos são o tratamento de escolha na AA em crianças, seguido pela imunoterapia de contato<sup>50</sup>.

Como discutido nesse trabalho, não há, infelizmente, um tratamento padrão na AA. Fatores como eficácia, segurança e possibilidade de recorrência devem ser considerados na hora da escolha do tratamento, inclusive na população pediátrica. Sendo assim, opções terapêuticas que levem em consideração essas questões necessitam ser estudadas.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar os efeitos terapêuticos do uso da mesalazina no tratamento de crianças e adolescentes com alopecia areata moderada a grave por um período de no mínimo 12 meses de tratamento.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Avaliar os efeitos terapêuticos do tratamento com mesalazina através das seguintes variáveis:

- a. Taxa de repilação com 6 meses de tratamento – baseada na escala SALT;
- b. Taxa de repilação com 12 meses;
- c. Efeitos adversos mais comuns;
- d. Alterações nos exames realizados para controle.

#### **4 HIPÓTESE**

Mesalazina é opção de medicamento eficaz e seguro em crianças com alopecia areata moderada a grave.

## 5 CONCLUSÃO

Não há, até o presente momento, tratamentos que garantam boa eficácia na repilação dos pacientes com AA e, principalmente, manutenção de resultados com poucos efeitos adversos. Por isso, estudos que demonstrem tratamentos promissores para a AA devem ser realizados. Evidenciou-se, no atual estudo, que a mesalazina é uma boa opção terapêutica em pacientes pediátricos com AA, com boa tolerância, poucos efeitos colaterais e bons resultados, porém, mais estudos são necessários para a comprovação de tais achados.

## REFERÊNCIAS

- 1 Wohlmuth-Wieser I, Osei JS, Norris D, Price V, Hordinsky, MK, Christiano A, et al. Childhood alopecia areata—Data from the National Alopecia Areata Registry. *Pediatr Dermatol.* [periódico on-line]. 2018 Mar/Apr [capturado em 2021 Abr 01]; 35(2):164-169. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/pde.13387>.
- 2 Landis ET, Pichardo-Geisinger RO. Methotrexate for the treatment of pediatric alopecia areata. *J Dermatolog Treat.* [periódico on-line]. 2018 Jun [capturado em 2021 Abr 01]; 29(2):145–148. Disponível em: doi: 10.1080/09546634.2017.1341608
- 3 Ramos PM, Anzai A, Duque-Estrada B, Melo DF, Sternberg F, et al. Consensus on the treatment of alopecia areata. *Anais Bras Dermatolog.* [periódico on-line]. 2020 Nov/Dec [capturado em 2021 Abr 01]; 95(1):39-52. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.05.006>
- 4 Kiszewski AE, Bevilacqua M, Abreu LB de. Mesalazine in the Treatment of Extensive Alopecia Areata: A New Therapeutic Option? *Int J Trichology.* [periódico on-line]. 2018 [capturado em 2021 Abr 01]; 10(3):99-102. Disponível em: doi: 10.4103/ijt.ijt\_14\_18
- 5 Juárez-Rendón KJ, Sánchez GR, Reyes-López, García-Ortiz JE, Bocanegra-García V, et al. Alopecia Areata. Current situation and perspectives. *Arch Argent Pediatr.* [periódico on-line]. 2017 [capturado em 2021 Abr 01]; 115(6):e404-e411. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.e404>
- 6 Lucas P, Bodemer C, Barbarot S, Vabres P, Royer M, et al. Methotrexate in Severe Childhood Alopecia Areata: Long-term Follow-up. *Acta Derm Venereol.* [periódico on-line]. 2016 [capturado em 2021 Abr 01]; 96(1):102–103. Disponível em: <https://doi.org/10.2340/00015555-2173>
- 7 Royer M, Bodemer C, Vabres P, Pajot C, Barbarot S, et al. Efficacy and tolerability of methotrexate in severe childhood alopecia areata. *Br J Dermatol.* [periódico on-line]. 2011 Aug [capturado em 2021 Abr 01]; 165(2):407-10. Disponível em: doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10383.x
- 8 Bilgiç Ö, Bilgiç A, Bahalı K, Bahalı AG, Gürkan A, Yılmaz, S. Psychiatric symptomatology and health-related quality of life in children and

- adolescents with alopecia areata. *J Euro Acad Dermatol Venereol*. [periódico on-line]. 2014 Nov [capturado em 2021 Abr 01]; 28(11):1463-1468. Disponível em: doi:10.1111/jdv.12315
- 9 Meah N, Photiou L, Lai VWY, Cranwell WC, Gunatheesan S, et al. Treatment of alopecia areata: An Australian expert consensus statement. *Australas J Dermatol*. [periódico on-line]. 2019 May [capturado em 2021 Abr 25]; 60(2):163-170. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ajd.12941>
- 10 Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Brinster N, Christiano AM, et al. An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. *J Am Acad Dermatol*. [periódico on-line]. 2018 Jan [capturado em 2021 Abr 26]; 78(1):15-24. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.04.1142>
- 11 Hubiche, T., Léauté-Labrèze, C., Taïeb, A., & Boralevi, F. (2008). Poor long term outcome of severe alopecia areata in children treated with high dose pulse corticosteroid therapy. *British Journal of Dermatology*. [periódico on-line]. 2008 [capturado em 2021 Abr 26]; 158(5), 1136–1137. Disponível em: doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08458.x
- 12 Lattouf C, Jimenez JJ, Tosti A, Miteva M, Wikramanayake TC, et al. Treatment of alopecia areata with simvastatin/ezetimibe. *J Am Acad Dermatol*. [periódico on-line]. 2015 Feb [capturado em 2021 Abr 27]; 72(2):359-361. Disponível em: doi:10.1016/j.jaad.2014.11.006
- 13 Rattananukrom T, Suchonwanit P. Are drug treatment strategies really effective against alopecia areata?, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. [periódico on-line]. 2021 [capturado em 2021 Abr 27]; 22(3):257-260. Disponível em: doi: 10.1080/14656566.2020.1854728
- 14 Islam N, Leung PSC, Huntley AC, Gershwin, ME. The autoimmune basis of alopecia areata: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*. [periódico on-line]. 2015 Feb [capturado em 2021 Abr 25]; 14(2):81-89. Disponível em: doi:10.1016/j.autrev.2014.10.014
- 15 Alzolibani AA. Epidemiologic and genetic characteristics of alopecia areata (part 1). *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. [periódico on-line]. 2011 [capturado em 2021 Abr 28]; 2011;20:191-8.

- 16 Olgúin García MG, Martín del Campo A, Rodríguez Acar M, et al. Factores psicológicos asociados con la alopecia areata. *Dermatol Rev Mex.* [periódico on-line]. 2013 [capturado em 2021 Abr 28]; 57(3):171-7.
- 17 Kim SK, Park HJ, Chung JH, et al. Association between interleukin 18 polymorphisms and alopecia areata in Koreans. *J Interferon Cytokine Res.* [periódico on-line]. 2014 May [capturado em 2021 Abr 28]; 34(5):349-53. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/jir.2013.0055>.
- 18 Riad H, Mannai HA, Mansour K, et al. Diphenylcyclopropenone-induced vitiligo in a patient with alopecia universalis. *Case Rep Dermatol.* [periódico on-line]. 2013 Aug [capturado em 2021 Abr 28]; 5(2):225-31. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000354767>.
- 19 Peloquin L, Soccio LC. Alopecia Areata: An Update on Treatment Options for Children. *Paediatr Drugs.* [periódico on-line]. 2017 Oct [capturado em 2021 Abr 25]; 19(5):411-422. Disponível em: doi: 10.1007/s40272-017-0239-z.
- 20 Gorcey L, Gordon Spratt EA, Leger MC. Alopecia universalis successfully treated with adalimumab. *JAMA Dermatol.* [periódico on-line]. 2014 Dec [capturado em 2021 Abr 25]; 150(12):1341-4. Disponível em: doi: 10.1001/jamadermatol.2014.1544.
- 21 Seok H, Suh DW, Jo B, et al. Association between TLR1 polymorphisms and alopecia areata. *Autoimmunity.* [periódico on-line]. 2014 Sep [capturado em 2021 Abr 25]; 47(6):372-7. Disponível em: doi: 10.3109/08916934.2014.910769.
- 22 Qi, J., & Garza, L. A. (2014). An Overview of Alopecias. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* [periódico on-line]. 2014 Mar [capturado em 2021 Abr 25]; 4(3), a013615–a013615. doi:10.1101/cshperspect.a013615. Disponível em: doi: 10.1101/cshperspect.a013615.
- 23 Kemp EH, Sandhu HK, Weetman AP, McDonagh AJ. Demonstration of autoantibodies against tyrosine hydroxylase in patients with alopecia areata. *Br J Dermatol.* [periódico on-line]. 2011 Dec [capturado em 2021 Abr 25]; 165(6):1236–1243. Disponível em: doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10597.x

- 24 Rahoma SF, Sandhu HK, McDonagh AJ, Gawkrödger DJ, Weetman AP, et al. Epitopes, avidity and IgG subclasses of tyrosine hydroxylase autoantibodies in vitiligo and alopecia areata patients. *Br. J. Dermatol.* [periódico on-line]. 2012 Jul [capturado em 2021 Abr 25]; 167(1):17-28. Disponível em: doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10889.x
- 25 Ahn KJ, Choi EA, Kim J, Lee JH, Lee KH, et al. Increased retinol-binding protein (RBP) 4 and anti-RBP4 antibody in alopecia areata. *Br. J. Dermatol.* [periódico on-line]. 2011 Oct [capturado em 2021 Abr 28]; 165(4):837-844. Disponível em: doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10482.x
- 26 Dainichi T, Kabashima K. Alopecia areata: What's new in epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic options? *J Dermatol Sci.* [periódico on-line]. 2017 Apr [capturado em 2021 Abr 28]; 86(1):3-12. Disponível em: doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2016.10.004>
- 27 Wolff, H., Fischer, T. W., & Blume-Peytavi, U. (2016). The Diagnosis and Treatment of Hair and Scalp Diseases. *Dtsch Arztebl Int.* [periódico on-line]. 2016 May [capturado em 2021 Abr 28]; Disponível em: doi:10.3238/arztebl.2016.0377
- 28 Rossi A, Muscianese M, Piraccini BM, Starace M, Carlesimo M, Mandel VD, et al. Italian Guidelines in diagnosis and treatment of alopecia areata. *G Ital Dermatol Venereol.* [periódico on-line]. 2019 Dec [capturado em 2021 Abr 28]; 154:609---23. Disponível em: doi: 10.23736/S0392-0488.19.06458-7
- 29 Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines - Part II National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol.* [periódico on-line]. 2004 Sep [capturado em 2021 Abr 25]; 51(3):440-447. Disponível em: doi: 10.1016/j.jaad.2003.09.032
- 30 Olsen E, Hordinsky M, McDonald-Hull S, Price V, Roberts J. Alopecia areata investigational assessment guidelines. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Feb [capturado em 2021 Abr 22]; 40(2):242-246. Disponível em: doi:10.1016/s0190-9622(99)70195-7
- 31 Alves R, Grimalt R. Hair Loss in Children. *Current Problems in Dermatology.* 2015 [capturado em 2021 Abr 22]; 47:55–66. Disponível em: doi:10.1159/000369405

- 32 Nalluri R, Harries M. Alopecia in general medicine. *Clinical Medicine*. 2016 Feb [capturado em 2021 Abr 22] 16(1), 74–78. Disponível em: doi:10.7861/clinmedicine.16-1-74.
- 33 Toussi A, Barton VR, Le ST, Agbai ON, Kiuru M. Psychosocial and psychiatric comorbidities and health-related quality of life in alopecia areata: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. [periódico on-line]. 2020 Jun [capturado em 2021 Abr 20]; 20:S0190-9622. Disponível em: doi:10.1016/j.jaad.2020.06.047
- 34 Liakopoulou M, Alifieraki T, Katideniou A, Kakourou T, Tselalidou E, et al. Children With Alopecia Areata: Psychiatric Symptomatology and Life Events. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 May [capturado em 2021 Abr 20]; 36(5):678-84. Disponível em: doi: 10.1097/00004583-199705000-00019.
- 35 Vélez-Muñiz RC, Peralta-Pedrero ML, Jurado-Santa Cruz F, Morales-Sánchez MA. Psychological Profile and Quality of Life of Patients with Alopecia Areata. *Skin Appendage Disord*. [periódico on-line]. 2019 Aug [capturado em 2021 Abr 20]; 5(5):293-298. Disponível em: doi: 10.1159/000497166.
- 36 Sato-Kawamura M, Aiba S, Tagami H. (2002). Acute Diffuse and Total Alopecia of the Female Scalp. *Dermatology*. [periódico on-line]. 2002 [capturado em 2021 Abr 20]; 205(4), 367–373. doi:10.1159/000066435.
- 37 Lai VWY, Chen G, Gin D, Sinclair R. Systemic treatments for alopecia areata: A systematic review. *Australas J Dermatol*. [periódico on-line]. 2019 Feb [capturado em 2021 Abr 26]; 60(1):e1-e13. Disponível em: doi: 10.1111/ajd.12913.
- 38 Hordinsky M, Donati A. Alopecia Areata: An Evidence-Based Treatment Update. *Am J Clin Dermatol*. [periódico on-line]. 2014 Jul [capturado em 2021 Abr 26]; 15(3):231-246. Disponível em: doi: 10.1007/s40257-014-0086-4 .
- 39 Delamere FM, Sladden MJ, Dobbins HM, Leonardi-Bee J. Interventions for alopecia areata. *Cochrane Database Syst Rev*. [periódico on-line]. 2008 Apr [capturado em 2021 Abr 20]; 16(2):CD004413. Disponível em: doi: 10.1002/14651858.CD004413.pub2.

- 40 Fukumoto T, Fukumoto R, Magno E, Oka M, Nishigori C, et al. Treatments for alopecia areata: A systematic review and network meta-analysis. *Dermatol Ther.* [periódico on-line]. 2021 Feb [capturado em 2021 Abr 29]; e14916. Disponível em: doi: 10.1111/dth.14916
- 41 Spano F, Donovan JC. Alopecia Areata Part 2: treatment. *Canadian Family Physician.* [periódico on-line]. 2015 September, [capturado em 2021 Abr 26]; 61 (9) 757-761.
- 42 Kuin RA, Spuls PI, Limpens J, van Zuuren EJ. Diphenylcyclopropenone in patients with alopecia areata. A critically appraised topic. *British Journal of Dermatology.* [periódico on-line]. 2015 Oct, [capturado em 2021 Abr 26]; 173(4), 896–909. Disponível em: doi:10.1111/bjd.14040
- 43 Nakajima T, Inui S, Itami S. Pulse Corticosteroid Therapy for Alopecia Areata: Study of 139 Patients. *Dermatol.* [periódico on-line]. 2007 [capturado em 2021 Abr 29]; 215(4):320-324. Disponível em: doi:10.1159/000107626
- 44 Hammerschmidt M, Brenner, FM. Efficacy and safety of methotrexate in alopecia areata. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* [periódico on-line]. 2004 Sep-Oct [capturado em 2021 Abr 29]; 89(5), 729–734. Disponível em: doi:10.1590/abd1806-4841.20142869.
- 45 Yun Lai, VW, Chen G, Gin D, Sinclair R. Cyclosporin for moderate to severe alopecia areata: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety. *Journal of the American Academy of Dermatology.* [periódico on-line]. 2019 Sep [capturado em 2021 Abr 29]; 81(3):694-701. Disponível em: doi:10.1016/j.jaad.2019.04.053.
- 46 Rossi A, Muscianese M, Piraccini BM, Starace M, Carlesimo M. Italian Guidelines in diagnosis and treatment os alopecia areata. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia.* [periódico on-line]. 2019 Dec [capturado em 2021 Abr 26]; 154(6):609-23. Disponível em: doi: 10.23736/S0392-0488.19.06458-7
- 47 Rashidi T, Mahd AA. Treatment of persistent alopecia areata with sulfasalazine. *Inter J Dermatol.* [periódico on-line]. 2008 Aug [capturado em 2021 Abr 20]; 47(8): 850–852. Disponível em: doi:10.1111/j.1365-4632.2008.03700.x

- 48 Sehgal P, Colombel J.-F, Aboubakr A, Narula N. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018;47(12),1597–1609. doi:10.1111/apt.14688
- 49 Wa\_skiel-Burnat A, Kołodziejak M, Sikora M, Stochmal A, Rakowska A, et al. Therapeutic management in paediatric alopecia areata: A systematic review. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* [periódico on-line]. 2021 Jun [capturado em 2021 Jun 2]; 235(6):1299-1308. Disponível em: doi: 10.1111/jdv.17187
- 50 Barton VR, Toussi A, Awasthi S, Kiuru M. Treatment of Pediatric Alopecia Areata: A Systematic Review. *J Am Acad Dermatol.* [periódico on-line]. 2021 Apr [capturado em 2021 Jun 2]; 30:S0190-9622. Disponível em: doi: 10.1016/j.jaad.2021.04.077

**APÊNDICE A – Ficha clínica para os pacientes com diagnóstico de  
alopecia areata moderada a grave**

**MESALAZINA PARA ALOPECIA AREATA**

Diagnóstico: \_\_\_\_\_ CID: \_\_\_\_\_

Paciente: \_\_\_\_\_ Prontuário: | | | | |

Data Nasc.: \_/ \_/ \_ Idade: \_\_\_\_\_

Endereço: Rua \_\_\_\_\_ n°: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Nome do pai: \_\_\_\_\_

Nome da mãe: \_\_\_\_\_

Quantos irmãos: \_\_\_\_\_

Idade do diagnóstico: \_\_\_\_\_

SALT na primeira consulta: \_\_\_\_\_

Outro familiar com alopecia areata? ( ) Sim ( ) Não

Outra doença autoimune? ( ) Sim ( ) Não

Usa algum medicamento sistêmico? Se sim, quais? \_\_\_\_\_

Início do tratamento mesalazina: \_/ \_/ \_ Dose: \_\_\_\_\_ mg/kg/dia = .

mg/dia

Pulsos de Corticoterapia (Prednisolona)

Data: \_/ \_/ \_ Dose: \_\_\_\_\_ mg/kg/dia = \_\_\_\_ mg/dia

Data: \_/ \_/ \_ Dose: \_\_\_\_\_ mg/kg/dia = \_\_\_\_ mg/dia

Data: \_/ \_/ \_ Dose: \_\_\_\_\_ mg/kg/dia = \_\_\_\_ mg/dia

**Indicações:** Alopecia Areata com SALT >40% e sem uso de medicações orais

**Dose Pediátrica:** Mesalazina

**Apresentações:** 400 mg/cp; 800 mg/cp; 1200 mg/cp;



	<b>Plaq.</b>														
<b>Uréia</b>															
<b>Creatinina</b>															
<b>TGO</b>															
<b>TGP</b>															
<b>Glicemia de jejum</b>															
<b>T4</b>															
<b>TSH</b>															
<b>Glicose 6 fosfato desidrogenase</b>															
<b>Bilirrubinas totais</b>															
<b>Bilirrubina direta</b>															
<b>Bilirrubina indireta</b>															
<b>Gama GT</b>															
<b>Amilase</b>															
<b>Lipase</b>															
<b>Outros</b>															

Teve algum efeito adverso com a medicação? Se sim, qual?

---

## **APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

A Alopecia areata (AA) é uma doença produzida pelo próprio corpo cuja consequência é a queda de cabelo, deixando uma área sem cabelos. Pode afetar o couro cabeludo, sobrancelhas, cílios e pelos do corpo. Afeta adultos e crianças com prevalência estimada em 0,1-0,2% na população geral e é a terceira dermatose mais comum em crianças. Estima-se que aproximadamente 20% de todos os casos de AA ocorram na infância e que apresentem um prognóstico pior do que na vida adulta.

A AA grave a longo prazo pode afetar significativamente a qualidade de vida, justificando, assim, a intervenção terapêutica. Há algumas possibilidades terapêuticas disponíveis como o uso de medicamentos tópicos até sistêmicos (via oral) e uma opção dentre os medicamentos sistêmicos será avaliada por nós pesquisadores (mesalazina) no tratamento da AA grave que não tenha respondido apenas com uso de medicamentos tópicos. Pode ser que seu filho(a) já esteja em tratamento com ele. Esse remédio já é amplamente utilizado para outras doenças com segurança. Não será feita nenhuma mudança na prescrição do seu filho(a) a não ser em benefício dele(a) próprio(a) e os pesquisadores apenas acompanharão os resultados dessa medicação por 18 meses, podendo esse prazo aumentar de acordo com a necessidade. Assim, este trabalho tem como objetivo avaliar a efetividade desse tratamento a longo prazo e possibilitar melhores abordagens terapêuticas no tratamento da AA. Os riscos que devem ser considerados são os possíveis efeitos adversos das medicações administradas (na maior parte das vezes sintomas relacionados ao trato gastrointestinal, como, por exemplo, dor abdominal, diarreia ou constipação, náuseas ou eructações) que serão explicados e perguntados para você e para seu filho(a) e, em caso da ocorrência deles, serão prescritos medicamentos sintomáticos para melhorar esses possíveis efeitos adversos que deverão ser adquiridos por vocês. Nesse caso esporádico, serão prescritos medicamentos sintomáticos que estão disponíveis na rede de farmácia básica do Sistema Único de Saúde (SUS) e fornecidos gratuitamente. Se mesmo tomando os remédios para controle dos sintomas, esses não forem tolerados, a mesalazina será suspensa. Haverá ainda a necessidade de realização de exames de sangue e de urina periodicamente para acompanhamento das possíveis alterações no fígado ou no rim que esse

medicamento possa trazer, apesar de incomum (menos de 3% dos pacientes que tomam esse medicamento apresentam esses efeitos adversos). Há que se saber que há risco de hematomas e de dor no momento da punção venosa para coleta desses exames e poderá haver a necessidade do uso de saco coletor para a realização do exame de urina para as crianças que ainda não tenham controle esfinteriano. O uso do saco coletor pode produzir um desconforto mínimo que desaparece com a retirada do mesmo. Essas alterações melhoram com a suspensão do medicamento, não sendo necessárias outras intervenções a não ser seu monitoramento para acompanhar a melhora. Esses exames serão realizados antes do início da administração da mesalazina, mensalmente nos primeiros seis meses e a cada dois meses até completar 18 meses de tratamento. Esses exames são disponibilizados pelo SUS gratuitamente e deverão ser preferencialmente realizados na Santa Casa.

Após a assinatura desse termo de consentimento livre e esclarecido, seu filho(a) será submetido a uma avaliação médica, com coleta de dados sobre o início das lesões, tratamentos já realizados, além de exame físico detalhado. Também, após a sua permissão por escrito, serão feitas fotos para comparação das lesões no decorrer do tratamento. Vocês não terão que passar por consultas adicionais por conta da pesquisa a não ser as de acompanhamento já estabelecidas para avaliar a evolução da doença. Todos os dados coletados serão utilizados somente para realização dessa pesquisa para a qual você está sendo convidado, que tem por intuito entender e comprovar o real benefício do uso da mesalazina no tratamento da AA. Você ficará com uma via desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e poderá realizar sua leitura novamente a qualquer momento.

Existe a possibilidade de que a participação neste estudo possa fazer você, ou o seu filho(a), se sentirem emocionalmente desconfortáveis. A participação de vocês é inteiramente voluntária. Caso seu filho(a) apresente alguma intolerância aos medicamentos ou algum efeito adverso ou caso você ou seu filho(a) queira desistir desta pesquisa, *nenhuma forma de prejuízo para o atendimento do seu filho(a) dentro da Instituição onde o projeto está sendo realizado acontecerá.*

Não se dará qualquer informação clínica sobre seu filho(a) a outros membros da família, ou a terceiros sem sua permissão por escrito.

“Eu declaro que fui informado de forma clara, detalhada e livre de qualquer constrangimento ou obrigação, dos objetivos, da justificativa e dos procedimentos a que serei submetido, bem como dos desconfortos e benefícios do presente trabalho. Tive também a oportunidade de discutir e fazer perguntas sobre o trabalho. Eu, voluntariamente, concordo em participar deste estudo”.

Nome do paciente:

Nome do responsável:

Assinatura do responsável:

Grau de parentesco e RG do responsável:

Nome do pesquisador responsável:

Assinatura do pesquisador responsável:

\* Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da UFCSPA: 3303-8804. Endereço:  
Rua Sarmiento Leite, 245, Porto Alegre-RS

\* Telefone do pesquisador responsável Prof. Dra. Ana Elisa K. Bau: 3361-5550

Porto Alegre,

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

**APÊNDICE C – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE)**

Eu, \_\_\_\_\_, entendi os objetivos do estudo “**EFETIVIDADE DO USO DA MESALAZINA A LONGO PRAZO EM CRIANÇAS COM ALOPECIA AREATA GRAVE**”, que são melhorar a repilação do meu cabelo (ter cabelos crescendo novamente na minha cabeça) e que será realizado com um medicamento chamado mesalazina.

Entendi as coisas boas e ruins que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento posso dizer “não” e desistir que ninguém vai ficar brabo comigo. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com meus responsáveis. Recebi uma cópia deste documento, li e concordo em participar da pesquisa

Assinatura da criança/adolescente

Nome:

Data:

**APÊNDICE D – Termo de Concessão Para Uso de Imagem****(MENORES DE 18 ANOS)**

Eu, \_\_\_\_\_,  
portador(a) de cédula de identidade número \_\_\_\_\_,  
responsável legal pelo menor \_\_\_\_\_, portador de  
cédula de identidade número \_\_\_\_\_, **AUTORIZO** o  
registro fotográfico do(a) menor supracitado(a), bem como o uso de tais imagens  
em qualquer meio de comunicação para fins didáticos, de pesquisa e divulgação  
de conhecimento científico, elaboração de projetos visuais sem quaisquer ônus  
ou restrições.

Fica ainda AUTORIZADA, de livre e espontânea vontade, para os mesmos fins,  
a cessão de direitos de veiculação das imagens, não recebendo para tanto  
qualquer remuneração.

Porto Alegre, \_\_/\_\_/\_\_.

Assinatura do responsável:

Assinatura do(a) menor:

## APÊNDICE E – Artigo Científico

**Article type:** Original article

**Title:** The effectiveness of mesalazine in children with moderate to severe alopecia areata

Analú Vivian, MD<sup>1</sup>

Vania O. Carvalho, MD<sup>2</sup>

Ana Elisa Kiszewski, MD, PhD<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA) - Postgraduate Program in Pediatrics: Child and Adolescent Health Care. 245 Sarmiento Leite St. - Centro Histórico, ZIP CODE 90050-170 Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>2</sup> Postgraduate Program in Child and Adolescent Health, Associate Professor, Department of Pediatrics, Federal University of Paraná, Paraná, Brazil

<sup>3</sup> Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), Department of Internal Medicine, Dermatology Service, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>4</sup> Pediatric Dermatology Sector, Hospital da Criança Santo Antônio, Irmandade Santa Casa de Misericórdia of Porto Alegre (ISCOMPA), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

**Corresponding author:**

Ana Elisa Kiszewski

Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA)

Department of Internal Medicine

245 Sarmiento Leite Street

Centro Histórico, Porto Alegre, RS, Brazil

ZIP CODE: 90050-170

Email: kiszewski@gmail.com

**Funding sources:** None

**Conflicts of Interest:** None declared.

**Manuscript word count:** 2399

**Abstract word count:** 295

**Capsule summary word count:** 26

**References:** 12

**Figures:** 2

**Tables:** 3

**Keywords:** alopecia areata; mesalazine

**Abstract:**

**Background:** There are several therapeutic options in the treatment of alopecia areata (AA). However, most of them present conflicting results of effectiveness.

**Objective:** To evaluate the effectiveness of mesalazine in the treatment of moderate to severe AA in children.

**Methods:** This is a retro and prospective study, in which the response of 18 patients diagnosed with AA with SALT  $\geq 40$  was evaluated.

**Results:** The results were evaluated at 6 and 12 months after initiation of treatment, using a score for the severity of alopecia (SALT). Patients with severe AA (SALT  $\geq 50$ ) obtained, with the use of mesalazine at 6 months of treatment, a mean reduction of 36% in the disease, which resulted in a decrease of 34 points in the score. At 12 months, the score of these patients reduced, on average, 62.3 points in relation to the initial score. Observing, therefore, a decrease of about 66% in AA as a result of the use of the medication. In the two patients with moderate AA (SALT  $< 50$ ), there was also a high reduction: 46.7% (at 6 months) and 73.6% (at 12 months). In absolute terms, at 6 months, SALT decreased by 22.4 points and, at 12 months, by 11.2 points. The four patients with diffuse AA also obtained a satisfactory repilation result.

**Limitations:** The limitation of this study is due to the fact that it is a retro and prospective study with a small sample of patients and to the use of concomitant corticotherapy when the disease was active. There were no results on maintenance of repilation after stopping the treatment with mesalazine.

**Conclusion:** The study emphasizes the possible benefits of using mesalazine in improving and controlling AA, presenting this medication as a safe possibility of treatment in the pediatric population.

**Capsule summary**

- Mesalazine has proven to be a well-tolerated drug in the pediatric population.
- Mesalazine should be considered in the treatment of extensive alopecia areata, showing good results.

**Introduction:** Alopecia areata (AA) is an autoimmune, non-scarring, hair loss that can affect the scalp, eyebrows, eyelashes, and body hair. It is usually presented in the form of oval or round plaques on the scalp, but other presentations include a diffuse, total, and universal pattern<sup>1</sup>. The treatment of AA includes topical (steroids, minoxidil, anthralin, diphencyprone, and capsaicin) and systemic (corticosteroids, azathioprine, cyclosporine, and sulfasalazine)<sup>2</sup>. Recently, case reports and small studies have described the use of methotrexate<sup>1</sup>, JAK inhibitors<sup>3</sup>, and mesalazine<sup>2</sup> in the treatment of AA in children.

As there is not any treatment approved by the US Food and Drug Administration<sup>4</sup>, all reported schemes are off-label<sup>2</sup>. Patients with a severe illness often have limited benefits from treatments and the recurrence rate in responders is high, ranging from 70% to 100% in one to two years after treatment. For this reason, the risk-benefit and safety of drugs used long term in the treatment of AA should always be considered.

The AA affects both adults and children and can be particularly difficult for pediatric patients and their parents, who often seek treatments of questionable effectiveness<sup>1</sup>. It is estimated that up to 20% of all cases occur in childhood<sup>5,6,7</sup>. The onset of the disease in childhood tends to be more severe and leads to a worse prognosis than in adulthood<sup>3</sup>.

Studies show that children with AA have higher rates of psychiatric disorders such as anxiety and depression, and a consequent decrease in quality of life<sup>8</sup>. AA can severely affect mental health, especially in school-age children, when bullying can lead to serious self-esteem problems<sup>9</sup>.

Therefore, the aim of this study is to evaluate the effectiveness of mesalazine in the treatment of moderate to severe AA in children.

**Material and methods:** This is a retro and prospective study lasting up to 12 months, in which the response of 18 patients diagnosed with AA with SALT  $\geq 40$  was evaluated. The work was developed at the dermatology clinic of the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), located at Hospital Santo Antônio, in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. And, at the Pediatric Dermatology Service of Hospital de Clínicas of the University of Paraná, Paraná, Brazil. The period of performance of the study, from the selection phase to the final evaluation of the patients (at 12 months), occurred from January 2016 to July 2020.

All the patients who met the criteria and who, after explaining the research, agreed to participate in the study were included in this research: individuals diagnosed with AA with SALT  $\geq 40$ , unresponsive to topical treatment and intermittent systemic corticosteroid therapy, of any gender, aged between 2 and 18 years. All participants signed a consent form (TCLE). The exclusion criteria were: patients with severe hepatic and/or renal failure, active gastric and/or duodenal ulcer, and a high tendency to bleeding. Clinical and demographic information on age, sex, age at onset of AA, subtype, comorbidities, and family history were collected (Table I).

**Table I.** Characteristics of patients with alopecia areata in plaques, total (AT) or universal (AU), treated with mesalazine

Characteristics	Total of patients n = 10	Patients SALT <sub>B</sub> ≥50 n = 8 (80%)	Patients SALT <sub>B</sub> <50 n = 2 (20%)
Age; average (amplitude)	10,8 years old (6 to 15 yrs)	10,4 years old (6 to 15 yrs )	12,5 years old (10 to 15 yrs)
Sex, n (%)			
Male	5 (50)	5 (100)	0
Female	5 (50)	3 (60)	2 (40)
Age at onset of AA; average (amplitude)	5,3 years old (3 months to 11 yrs)	4,5 years old (3 months to 7 yrs)	8 years old (5 to 11 yrs)
Subtype <sup>1</sup> , n (%)			
AA in places	4 (40)	2 (25)	2 (100)
AT	3 (30)	3 (37,5)	-
AU	3 (30)	3 (37,5)	-
Comorbidities, n (%)			
Absent	5 (50%)	3 (37,5)	2 (100)
Present <sup>2</sup>	5 (50%)	5 (62,5)	-
Family history of AA, n (%)			
Absent	7 (70%)	5 (62,5)	2 (100)
Present	3 (30%)	3 (37,5)	-

<sup>1</sup>AA, alopecia areata; AT, alopecia totalis; AU, alopecia universalis. <sup>2</sup>Asthma, systemic arterial hypertension, diabetes mellitus, food allergy, atopic dermatitis, and depression.

Laboratory investigations were included in order to examine the general health condition: complete blood count, oxaloacetic transaminase (GOT), pyruvic transaminase (GPT), fasting blood glucose, thyroid-stimulating hormone (TSH), free T4 and thyroid anti peroxidase, bilirubin, gamma-glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase, amylase, lipase and qualitative urine test (QUT). The tests were performed before the mesalazine treatment started, monthly for the first six months, and every two months until completing 12 months of treatment. During treatment with mesalazine, patients with a positive traction test (indicating active disease) used systemic corticosteroid therapy: prednisolone 1 mg/kg/day for five days, with gradual withdrawal over 22 to 30 days, and

maintained in weekends 0.5 to 1 mg/kg/day until the traction test is negative. The mesalazine was administered orally, at the initial dose of 30 mg/kg/day, divided into two daily doses, being increased to 50 mg/kg/day in case of failure to respond in the first two months. In patients under five years old or in those who could not tolerate the ingestion of the pills, the medication was fractionated and diluted with water, juice or jam to be administered.

Possible adverse effects of mesalazine related to the gastrointestinal tract, such as eructations, abdominal pain, and constipation, were investigated during daily consultations, including the prescription of medications according to the symptoms.

The response to the treatment was monitored using photography at the beginning, at 6, and at 12 months of medication administration, and thus repilation was examined using the SALT scale<sup>7</sup>. The scale ranges from zero (absence of alopecia) to 100 (complete absence of hair on the scalp). Two dermatologists were trained to apply the SALT scale and, blindly, evaluated five patients. The analysis of agreement between the observers was excellent (the intraclass correlation coefficient was 0.99). The response to treatment was evaluated at 6 and 12 months of therapy upon the difference in the basal SALT score (SALT B) and the scores at those two times (SALT 6 months; SALT 12 months). Patients were classified into four groups according to the percentage of reduction in the SALT score: 5% to 25% (weak response), 26% to 50% (moderate response), 51% to 75% (expressive response), and 76% to 100% (remarkably expressive response)<sup>10</sup>. Achieving a score of 0 (zero) reflected complete repilation.

The response to the treatment was analyzed in all patients and, in addition, divided into two groups according to the severity of AA: SALT <50 and SALT ≥50. To calculate the effectiveness of the treatment, comparisons of the measures of the SALT severity scale were used before and after treatment, at 6 and 12 months, using the Student's t-hypothesis test at 5% probability of error, with the aid of the program SPSS 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). The research does not contradict the ethical principles of the International Declaration of Helsinki.

**Results:** Eighteen patients were included in the study. Two patients failed to respond to mesalazine after six months of treatment and two could not follow up during the COVID-19 pandemic. Thus, 14 patients were analyzed for response to the drug mesalazine at 6 and 12 months after starting treatment. Ten patients aged 6 to 15 years, presenting AA in plaques, universal alopecia (AU), or total alopecia (TA), with moderate to severe AA severity scores (SALT > 40). Eight participants had severe AA scores (SALT ≥50) and two of them showed a medium rate of severity (SALT <50) (Table I). Four patients had alopecia in plaques, six had AU or AT. None of them showed nail diseases, however, comorbidities were recorded in 40% of the sample, such as food allergy, asthma, depression, topical dermatitis, diabetes mellitus, or systemic arterial hypertension. In three patients (30%) cases of AA were identified in the family, in aunts, or in a father (Table I). Another four patients, all female, aged 6 to 16 years and with the disease onset from 1 to 6 years, absence of comorbidities, and family history of AA, but presenting diffuse AA, were also included and analyzed through serial photographs. Among these four patients, three had their diagnosis

confirmed by biopsy, and one patient initially presented in plaques evolving to a diffuse AA and was then classified as a diffuse form.

The mesalazine was administered at a dose of 30 mg/kg/day, divided into two daily doses. However, in case of non-response after two months of treatment, the dose was increased to 50 mg/kg/day. No active or latent infections or other metabolic disorders were found, and blood tests did not show changes in relation to the results shown before the use of the medication. One patient showed an alteration in their QUT, showing a protein cross in the urine test, which did not appear again after the test was repeated.

The results were evaluated at 6 and 12 months after the start of treatment (Table II), using the alopecia severity score (SALT). The basal SALT ( $SALT_B$ ) ranged from 40.6 to 100, with an average of 83.8; only two female patients presented  $SALT_B < 50$ , which means moderate AA. In this sense, 80% of the group started treatment with high severity ( $SALT \geq 50$ ), between 71.6 and 100.

**Table II.** Clinical characteristics and patient outcomes at 6 and 12 months of treatment with mesalazine to control AA in plaques, total or universal

Characteristics	Total patients (n = 10)	of Patients $SALT_B \geq 50$ n = 8	Patients $SALT_B < 50$ n = 2
$SALT_B$ ; average $\pm$ DP	83.8 $\pm$ 23.6	94.2 $\pm$ 9.6	42.0 $\pm$ 2.0
Amplitude	40.6-100	71.6 -100	40.6 - 43.4
$SALT_{6M}$ ; average $\pm$ DP	52.7** $\pm$ 26.0	60.3** $\pm$ 22.9	22.4# $\pm$ 10.2
Amplitude	15.2-90.1	32.8-90.1	15.2-29.6
$SALT_B - SALT_{6M}$ ; average $\pm$ DP	31.1 $\pm$ 22.2	33.9 $\pm$ 24.0	19.6 $\pm$ 8.2
Amplitude	6.9-67.2	6.9-60.4	13.8-25.4
Average change (%)	-37.0	-36.0	-46.7
$SALT_{12M}$ ; average $\pm$ DP	27.8** $\pm$ 25.7	31.9** $\pm$ 26.7	11.2# $\pm$ 15.8
Amplitude	0-88.0	4.1-88.0	0-22.3

SALT <sub>B</sub> - SALT <sub>12M</sub>	56.0 ± 28.4	62.3 ± 28.0	30.9 ± 13.8
average ± DP Amplitude	21.1-92.9	12.0-92.9	7.0-26.0
Average change (%)	-66.8	-66.1	-73.6

Abreviações: SALT<sub>B</sub> = basal SALT; SALT<sub>6M</sub> = SALT at 6 months; SALT<sub>12M</sub> = SALT at 12 months; SALT<sub>6M</sub> = average SALT at 6 months of treatment; SALT<sub>12M</sub> = average SALT at 12 months of treatment. \*\*p≤0,001 (t test); # insufficient degrees of freedom for t test.

The patients' temporal response to mesalazine showed a significant decrease in the disease during treatment. Thus, at 6 months from the start of treatment, there was a reduction of 31 points in the score (-37%), which culminated in a score (52.7) significantly (p <0.001) lower than the basal SALT (Table II). In addition, there was a greater amplitude in the score, within a minimum SALT<sub>6M</sub> of 15.2, which was less than half of the lowest basal score (40.6). As the therapy progressed, at 12 months, the severity of AA dropped to 27.8, due to an average reduction of 66.8%.

When analyzing the result of patients with severe AA (SALT<sub>B</sub>≥50), significant efficiency of treatment with mesalazine (p <0.001) was seen, both at 6 and 12 months. At 6 months, an average reduction of 36% in the disease was observed, which resulted in a decrease of 34 points in the score, with a range from 6.9 to 60.4 (Table II). Further on, at 12 months from the start of the study, the score of these patients reduced, on average, 62.3 points in relation to the initial score, in a range of 12.0 to 92.9. Thus, there was a decrease of about 66% in AA due to the medication.

In the two patients with moderate AA (SALT<sub>B</sub><50), regardless of testing the nullity hypothesis, due to the restriction of degrees of freedom, there was also a high reduction in the two stages of evaluation: 46.7% (at 6 months) e 73.6% (at 12 months). In absolute terms, at 6 months, the SALT score decreased by 22.4

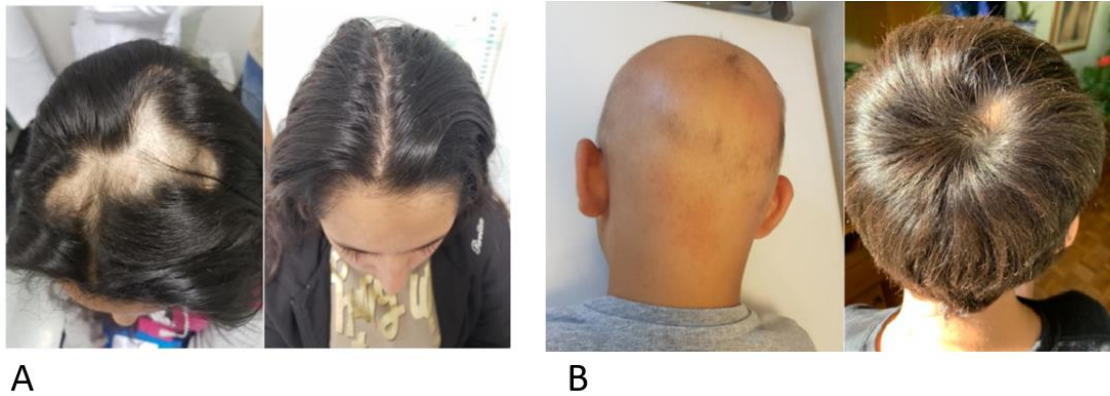
points and, at 12 months, by 11.2 points. The reduction in AA varied from 7.1% to 67.2% at 6 months, and from 12% to 100% at 12 months from the start of treatment (Table III).

**Table III.** Response of ten patients with AA in plaques, total or universal to mesalazine therapy at 6 (SALT<sub>6M</sub>) and 12 months (SALT<sub>12M</sub>) of treatment by changing the basal SALT score (SALT<sub>B</sub>)

SALT <sub>B</sub>	SALT <sub>6M</sub> (% de redução)	de Resposta <sup>1</sup>	SALT <sub>12M</sub> (% de redução)	Resposta <sup>1</sup>
40.6	-62.6	Expressiva	100.0	Highly expressive
43.4	-31.8	Moderate	-48.6	Moderate
71.6	-27.9	Moderate	-60.6	Expressive
91.0	-24.3	Low	-45.9	Moderate
97.0	-7.1	Low	-95.8	Highly expressive
98.0	-61.6	Expressiva	-82.4	Highly expressive
98.0	-59.2	Expressiva	-73.5	Expressive
98.0	-25.1	Low	-65.9	Expressive
100.0	-67.2	Expressiva	-90.7	Highly expressive
100.0	-11.8	Low	-12.0	Low

Response scale: -5 to -25% (low); -26 to -50%: moderate; -51 to -75%: expressive; -76 to -100%: highly expressive.

At 6 months, the response was low for 40% of the patients, moderate for another 40%, and expressive for 20%. After 12 months of mesalazine therapy, 40% of the patients showed a highly expressive response (reduction  $\geq 76\%$ ) (Figure 1), 30% showed an expressive response, 20% showed a moderate response, and one patient (10% of the sample) had a low reaction to the medication.



**FIGURE 1:** Clinical response to the use of mesalazine in patients with AA in plaques. A) photograph of a female patient before treatment with mesalazine presenting SALT 40.6 and photograph at 12 months of treatment with SALT 0. B) photograph of a male patient before treatment with mesalazine presenting SALT 97 and at 12 months of SALT 4.1 treatments.

The four patients with diffuse AA could not be evaluated according to the SALT scale because it refers to in plaque or total AA evaluations. Therefore, the monitoring and improvement of these patients were observed by clinical examination and analysis of the photographs (Figure 2), showing a significant improvement in the four patients treated for six months of treatment and maintaining a good response after 12 months of treatment.



**FIGURE 2:** Clinical response of a female patient with diffuse AA before starting treatment with mesalazine and at 12 months of using the medication.

**Discussion:** In 2007, Bakar and Gurbuz reported that a mesalazine-like drug, called sulfasalazine, maintained corticosteroid-induced repilation in three of the six patients who used sulfasalazine, suggesting a likely benefit of this medication in the treatment of AA<sup>11</sup>. In 2018, other cases were studied at the same dermatology center as the study mentioned before. They presented the use of mesalazine in pediatric AA patients, which demonstrated benefits to five patients who were treated. The treatment time varied from 12 to 48 months and all patients achieved SALT 0 during the treatment. However, there was no statistical analysis of the results, which motivated the performance of the present study<sup>2</sup>.

Another series of 14 cases of pediatric patients with AA, and treated with methotrexate, observed improvement in repilation by 57%. However, this study also does not include statistical analysis and does not mention the SALT scale before and after treatment<sup>1</sup>. In addition to these, another study also observed improvement in repilation due to the use of methotrexate combined with corticosteroids (from low to moderate dosages), in which 25 of the 26 patients (96%) observed showed improvement in the rate of repilation, and 15 of them (57, 6%) obtained 100% repilation<sup>12</sup>.

The present study observed an average change in SALT after 12 months of regular treatment with mesalazine, of 66.8%. This result corroborates with the average change in SALT of 67.7% evidenced in a study that analyzed the use of tofacitinib in teenagers with AA, however, presenting less chance of adverse effects<sup>10</sup>. Mesalazine has been used and studied for years in inflammatory bowel disease and is quite safe.<sup>13</sup> It should also be noted that mesalazine has a much more affordable purchase price than JAK inhibitors.

The results found in the present study highlight the potential benefits of using mesalazine to improve and control patients with AA. Making it a safe possibility of treatment, especially in the pediatric population, in which we want to use medications with less chance of side effects, better tolerability, and good efficacy. In this study, none of the patients had an active or latent infection, or other metabolic disorders, while using the medication. Also, blood tests did not show changes in relation to the results shown before using the drug. In studies that used other medications to treat AA in children, eosinophilia, urea elevation, hyperkalemia, altered lipid profile<sup>10</sup>, the elevation of alanine aminotransferases<sup>10,12</sup>, acne, weight gain, corticosteroid-induced cataracts, and *Pneumocystis pneumonia*<sup>12</sup> were observed. Although well tolerated by the patients in this study, laboratory control is suggested to monitor possible changes and adverse effects during treatment with mesalazine.

Family history of AA was found in 30% of the sample, which is in line with the rest of the literature, in which a percentage of positive family history is found ranging from 8.4% to 51.6%<sup>4</sup>. The limitation of this study is due to the fact that it is a retro and prospective study with a small sample of patients and to the use of concomitant corticotherapy when the disease was active. There were no results on maintenance of remission after stopping the treatment with mesalazine, data that may be studied. Further studies, especially controlled clinical trials and other prospective studies, should be done to further evaluate the efficacy of mesalazine in the treatment of AA.

**Conclusion:** to date, there are no treatments that guarantee good efficacy in the remission of patients with AA and, mainly, in the maintenance of results with few

adverse effects. Therefore, studies that demonstrate promising treatments for AA should be performed. In the current study, it was shown that mesalazine is a good therapeutic option in pediatric patients with AA, with high tolerance, few side effects, and positive results. However, more studies are needed in order to prove these findings.

## References

1. Landis ET, Pichardo-Geisinger RO. Methotrexate for the treatment of pediatric alopecia areata. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(2):145–148. doi: 10.1080/09546634.2017.1341608
2. Kiszewski AE, Bevilaqua M, Abreu LB de. Mesalazine in the Treatment of Extensive Alopecia Areata: A New Therapeutic Option? *Int J Trichology*, 2018;10(3):99-102. doi: 10.4103/ijt.ijt\_14\_18
3. Hamilton CE, Craiglow BG. JAK Inhibitors for the Treatment of Pediatric Alopecia Areata. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2020;20(1):S31-S36. doi: 10.1016/j.jisp.2020.04.005
4. Wohlmuth-Wieser I, Osei JS, Norris D, Price V, Hordinsky, MK, Christiano A, et al. Childhood alopecia areata—Data from the National Alopecia Areata Registry. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(2):164-169. <https://doi.org/10.1111/pde.13387>
5. Nanda A, Al-Hasawi F, Alsaleh QA. A prospective survey of pediatric dermatology clinic patients in Kuwait: an analysis of 10,000 cases. *Pediatr Dermatol.* 1999;16(1):6-11. doi: 10.1046/j.1525-1470.1999.99002.x
6. Sharma VK, Kumar B, Dawn G. A clinical study of childhood alopecia areata in Chandigarh, India. *Pediatr Dermatol.* 1996;13(5):372-377. doi: 10.1111/j.1525-1470.1996.tb00703.x
7. Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines - Part II National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(3):440-447. doi: 10.1016/j.jaad.2003.09.032
8. Bilgiç Ö, Bilgiç A, Bahalı K, Bahalı AG, Gürkan A, Yılmaz, S. Psychiatric symptomatology and health-related quality of life in children and adolescents with

- alopecia areata. *J Euro Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(11): 1463-1468. doi:10.1111/jdv.12315
9. Christensen T, Yang JS, Castelo-Soccio L. Bullying and Quality of Life in Pediatric Alopecia Areata. *Skin Appendage Disor.* 2017;3(3):115-118. doi:10.1159/000466704
10. Jerjen R, Meah N, Carvalho LT de, Wall D, Eisman S, Sinclair R. Treatment of alopecia areata in pre-adolescent children with oral tofacitinib: A retrospective study. *Pediatric Dermatol.*2021;38:103-108. doi: 10.1111/pde.14422
11. Bakar O, Gurbuz O. Is there a role for sulfasalazine in the treatment of alopecia areata? *J Am Acad Dermatol* 2007;57(4):703-706. doi: 10.1016/j.jaad.2006.10.980
12. Anuset D, Perceau G, Bernard P, Reguiat Z. Efficacy and Safety of Methotrexate Combined with Low- to Moderate-Dose Corticosteroids for Severe Alopecia Areata. *Dermatol.* 2016;232(2):242-248. doi: 10.1159/000441250
13. Sehgal P, Colombel J.-F, Aboubakr A, Narula N. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2018;47(12),1597–1609. doi:10.1111/apt.14688

## ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** EFETIVIDADE A LONGO PRAZO DO USO DA MESALAZINA EM CRIANÇAS COM ALOPECIA AREATA GRAVE

**Pesquisador:** Ana Elisa Kiszewski Bau

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 09013919.0.0000.5345

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.647.541

#### Apresentação do Projeto:

Dissertação de mestrado de coorte de pacientes em tratamento ou candidatos ao tratamento sistêmico para alopecia areata grave, que não tiveram resposta satisfatória com o uso de tratamento tópico, e realizar seu seguimento para verificar sua efetividade quanto à repilação e sua manutenção a longo prazo em pacientes pediátricos que acompanham no ambulatório de Dermatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), no Hospital Santo Antônio. A pesquisa será realizada em crianças e adolescentes de até 18 anos que serão acompanhadas por 18 meses.

Emenda para mudança do centro participante.

#### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a eficácia do uso da mesalazina no tratamento de crianças e adolescentes com alopecia areata por, no mínimo, 18 meses de tratamento.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Como todo o projeto de pesquisa, existe sempre um risco de quebra de confidencialidade. Os investigadores, entretanto, se responsabilizam para evitar que esse evento ocorra. Demais riscos que devem ser considerados são os possíveis efeitos adversos inerentes da medicação administrada (na maior parte das vezes sintomas relacionados ao trato gastrointestinal, como, por

**Endereço:** Rua Sarmiento Leite ,245

**Bairro:** Sarmiento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 3.647.541

exemplo, dor abdominal, diarreia ou constipação, náuseas ou eructações, ainda alteração hepática ou renal) que serão explicados e perguntados ao paciente nas consultas e, em caso da ocorrência deles, serão prescritos medicamentos sintomáticos para melhorar esses possíveis efeitos adversos. Se mesmo tomando os remédios para controle dos sintomas, esses não forem tolerados, ou em caso de alteração da função hepática ou renal, a mesalazina será suspensa.

Há que se saber que há risco de hematomas e de dor no momento da punção venosa para coleta desses exames e poderá haver a necessidade do uso de saco coletor para a realização do exame de urina para as crianças que ainda não tenham controle esfinteriano. O uso do saco coletor pode produzir um desconforto mínimo que desaparece com a retirada do mesmo. Essas alterações melhoram com a suspensão do medicamento, não sendo necessárias outras intervenções a não ser seu monitoramento para acompanhar melhora.

Benefícios:

Repilação em casos de alopecia areata grave.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Os participantes são pacientes com até 18 anos de idade com diagnóstico de AA grave acompanhados no ambulatório de dermatologia do Serviço de Dermatologia da UFCSPA.

Descrito os riscos sobre o efeito do uso da medicação.

O método deixa claro como será administrado o medicamento, bem como a via de administração.

No capítulo da ética (projeto) está descrito que os orientadores e pesquisadores assinarão o termo de compromisso.

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

Termo de assentimento está adequado para a faixa etária.

Termo de entrega do relatório para abril de 2021, devidamente assinado.

Termo de uso dos dados assinado e carimbado.

O termo de anuência do responsável pelo setor está assinado pelo médico responsável pelo serviço das coparticipantes.

Termos de confidencialidade assinado pela mestranda.

Termo de anuência entregue e assinado.

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

Aprovado.

Ratificamos que o TCLE deveria ser retirado no CEP, carimbado e retirado a palavra ANEXO.

**Endereço:** Rua Sarmento Leite ,245

**Bairro:** Sarmento

**UF:** RS

**Telefone:** (51)3303-8804

**Município:** PORTO ALEGRE

**CEP:** 90.050-170

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 3.647.541

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Parecer ratificado pelo Colegiado.

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1424653_E1.pdf	03/09/2019 21:40:31		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	termos.docx	30/04/2019 19:06:09	Ana Elisa Kiszewski Bau	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	mestrado corrigido.docx	30/04/2019 18:48:17	Ana Elisa Kiszewski Bau	Aceito
Cronograma	cronograma_mestrado.docx	30/04/2019 18:47:32	Ana Elisa Kiszewski Bau	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_mestrado.docx	30/04/2019 18:46:31	Ana Elisa Kiszewski Bau	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termo_kerstin.pdf	30/04/2019 18:45:12	Ana Elisa Kiszewski Bau	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_de_sigilo_dra_ana.pdf	30/04/2019 18:41:53	Ana Elisa Kiszewski Bau	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_sigilo_analu.pdf	29/03/2019 14:08:00	Ana Elisa Kiszewski Bau	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_sigilo_UFPR_vania.pdf	29/03/2019 13:57:15	Ana Elisa Kiszewski Bau	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_de_assentimento_mestrado.docx	28/02/2019 00:43:20	Ana Elisa Kiszewski Bau	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termorelatoriosmestrado.pdf	27/02/2019 17:19:56	Ana Elisa Kiszewski Bau	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termodecompromissomestrado.pdf	27/02/2019 17:18:02	Ana Elisa Kiszewski Bau	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	dr_renan_termo.pdf	27/02/2019 17:15:39	Ana Elisa Kiszewski Bau	Aceito
Folha de Rosto	Untitled_27022019_142408.pdf	27/02/2019 16:46:10	Ana Elisa Kiszewski Bau	Aceito

**Situação do Parecer:**

**Endereço:** Rua Sarmento Leite ,245

**Bairro:** Sarmento

**UF:** RS

**Telefone:** (51)3303-8804

**CEP:** 90.050-170

**Município:** PORTO ALEGRE

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 3.647.541

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 17 de Outubro de 2019

---

**Assinado por:**  
**Luciane Dalcanale Moussalle**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Sarmiento Leite ,245

**Bairro:** Sarmiento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

## **ANEXO B – Normas da Revista JAAD (Journal of the American Academy of Dermatology)**

### **Style, language usage, and editing services**

Text should be written in correct scientific English (American or British usage is acceptable, but not a mixture of these). Consult the latest edition of *The Chicago Manual of Style* by The University of Chicago Press or the *Manual of Style* by the American Medical Association for current usage. Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors may wish to use the English Language Editing service available from [Elsevier's WebShop](#) or visit our [customer support site](#) for more information.

### **Use of inclusive language**

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Content should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader; contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition; and use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, stereotypes, slang, reference to dominant culture and/or cultural assumptions. We advise to seek gender neutrality by using plural nouns ("clinicians, patients/clients") as default/wherever possible to avoid using "he, she," or "he/she." We recommend avoiding the use of descriptors that refer to personal attributes such as age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition unless they are relevant and valid. Current AMA style is to use Black and White rather than terms such as African-American that assume people are American. When race is relevant, be as specific as possible (example: of Chinese descent rather than Asian). These guidelines are meant as a point of reference to help identify appropriate language but are by no means exhaustive or definitive. Please see the [AMA Manual of Style](#) for more information.

### **Brevity**

Brevity is appreciated. Authors should avoid repeating the same information in the Abstract, Introduction, and Discussion.

### **Undocumented claims (eg, "firstedness," "safe and effective")**

Please do not claim that yours is the first report. If such a claim is deemed necessary, authors should explain their reasoning in the cover letter and provide a detailed Appendix describing how they came to this conclusion. Describe search strategies, search terms, databases queried, and how far back these were checked. Also list textbooks and monographs that were searched to substantiate the claim. Similarly, the phrase "safe and effective" should be reserved for FDA-approved product labeling based on registered phase III trials. In other settings, the term should be

avoided entirely. As an alternative, an example of acceptable terminology would be, "Our patients demonstrated positive responses and the treatment was well tolerated."

### **Trade names**

Trade names and brand names of drugs and devices may not be used in the title of the paper. They may appear only once in the paper and should be placed in parentheses along with their manufacturer and the manufacturer's location following the first mention of the generic name in the text. Thereafter, only generic names should be used throughout the article.

## **ARTICLE STRUCTURE**

### **Your Paper Your Way**

New submissions may be submitted as a single Word or PDF file to be used in the refereeing process. If your manuscript reaches the revision stage, you will be required to submit the revision files in the standard *JAAD* format described in this author guide and provide the ancillary documents (patient consent confirmation, IRB documentation, etc.) required for the potential acceptance and publication of your article. Certain information related to these documents is still required on the title page, as delineated later. **Note:** Notes & Comments are not eligible for Your Paper Your Way. Revisions are not eligible for Your Paper Your Way. To find out more, please click [here](#).

### **Formatting requirements**

There are no strict formatting requirements, but all manuscripts must contain the essential elements needed to convey your manuscript, including an abstract, keywords, capsule summary, introduction, methods, results, discussion, conclusion, figures, tables, and legends. If your article includes any videos and/or other supplementary material (for editor/reviewer reference only), these should be included in your initial submission for peer review purposes. With the exception of Research Letters, divide the article into clearly defined sections. Please use continuous line numbering (i.e., that continues from one page to the next) for the manuscript to facilitate review and editing.

#### **Title page**

View a sample [title page](#) here. The following items must be included on the title page for all submissions:

- The manuscript title
- The authors' full names, highest earned academic degrees, and institutional affiliations and locations. Optional: you may list one Twitter handle for the author group. Due to space limitations, we can only publish one Twitter handle per manuscript.
- Designate one author as correspondent (provide address, telephone and fax numbers, and email address) to receive communications from the Editorial Office and galley proofs from the publisher. The name and address of the author who will receive reprint requests should be noted if different from the correspondent. The

corresponding author should promptly inform the managing editor ([JAAD@aad.org](mailto:JAAD@aad.org)) of any change in email or mailing address.

- A separate word count for the abstract, capsule summary, and text (excluding references, figures, and tables), as well as a figure and table count.
- A statement of all funding sources for the work. If there were none, put "Funding: none."
- A publishable conflict of interest statement.
- A statement whether your IRB has approved the study or exempted it from review.
- Clinical trials registration information (if applicable), including name of registry and registration number.
- A list of attachments for editor/reviewer reference only (if applicable), eg. CONSORT checklist, research protocol/statistical analysis plan, survey instrument, and any other supporting materials.

## **Abstract**

Unless otherwise stated, all articles must be accompanied by an abstract not exceeding 200 words. Abstracts of papers submitted in the Original Articles, Dermatopathology, From the Dermatology Foundation, and Dermatologic Surgery sections should be structured as follows:

- Background: What is the major problem that prompted the study?
- Objective: What is the purpose of the study?
- Methods: What type of study was done (case series, case-control, cohort, cross-sectional, randomized controlled trial, ecologic, etc.)? How was the study done?
- Results: What are the most important findings?
- Limitations: What are the limitations of the study?
- Conclusion: What is the single most important conclusion?

Abstracts for Reviews may be structured or unstructured at the discretion of the author. Abstracts for CME articles should be unstructured. Other article types do not require abstracts.

### *Graphical abstract*

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view [Example Graphical Abstracts](#) on our information site.

Authors can make use of Elsevier's [Illustration Services](#) to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements.

## Capsule summary

Papers submitted for publication in the Original Article, Review, Dermatologic Surgery, Dermatopathology, and From the Dermatology Foundation sections must include a capsule summary of up to 50 words. The capsule summary should not contain abbreviations and should be composed of two bulleted statements which address the following:

- (First bullet) How does this article integrate into what was already known?
- (Second bullet) How does it change practice? That is, what does the article mean to the practice of dermatology and what should you do as a result of having read this article? What should change in the way you practice?

## Key words

The selection of key words is the most important step in the submission process. This is how most clinicians and investigators will find your work, and the key words should be chosen carefully to allow ready retrieval of the study through PubMed and other search engines. Choose as many key words as necessary to ensure that literature searches capture your article. Make sure that every key term that appears in the title is chosen as a key word.

## ***Multiple hypothesis testing and evaluation of big data***

In the Methods section, authors should indicate the number of hypotheses tested and the expected risk of false discovery. Authors should consult a statistician regarding appropriate statistical methods and correction of  $P$  values.

The False Discovery Rate (FDR) expresses the expected proportion of false discoveries (type I errors) when conducting a large number of comparisons. Authors are expected to use a generally accepted method to mitigate the risk of false discovery and state what method was used.

### Example:

In this study, we tested (fill in the number) hypotheses with an expected rate of false discovery of (fill in the blank). The Benjamini-Hochberg procedure was used to correct  $P$  values (see footnote).

### Footnote:

Individual  $P$  values were placed in ascending order, with an ordinal rank assigned starting with smallest  $P$  value (rank = 1). Each  $P$  value's critical value was calculated using the formula  $(i/m)Q$ , where  $i$  = each  $P$  value's rank,  $m$  = total number of tests,  $Q$  = the false discovery rate. The largest  $P$  value smaller than its corresponding critical value was identified and all smaller  $P$  values (lower ordinal rankings) are considered significant.

## Abbreviations and acronyms

Abbreviations must be limited primarily to those in general usage. Only standard abbreviations are to be used. Weights and measurements must be expressed in metric units. Temperatures must be expressed in degrees centigrade. Consult *Scientific Style and Format* by the Council of Biology Editors or the *Manual of Style* by the American Medical Association. Abbreviations in the title are not acceptable and they should be avoided in the abstract whenever possible. A laboratory or chemical term or a disease process must be spelled out at first mention, with the acronym or abbreviation following in parentheses. List all abbreviations and acronyms on a separate page within the manuscript document before the references.

## Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

## Figures and tables

Tables, figures, and legends should supplement, not duplicate, the text. Clinical photographs should be of high quality without distracting backgrounds. A reasonable number of halftone photographs and line drawings will be published at no extra charge to the author. Color illustrations will be reviewed by the Editor and those considered appropriate will be published free of charge to the authors. Figures and tables must be cited in the text and numbered in order of mention. Figures must have an arrow marking the top edge and must be numbered consecutively using Arabic numerals (i.e., 1, 2, 3). Multi-part figures must be marked clearly (i.e., 1A, 1B, 1C). Each part of a composite image counts towards the maximum allotment, (e.g., a figure 1A and 1B are considered 2 figures). **Recognizable patient images require patient consent for publication. Figures that contain a brand name product must have permission from the manufacturer for publication.**

Figure legends should begin with the name of the condition or disease being depicted. They should be as brief as possible. Any symbols and abbreviations used should be explained. Legends should be typed double-spaced and inserted after the references within the manuscript document. If an illustration has been published previously, full credit to the original source must be given in the legend and permission to reprint must have been obtained from the copyright holder. For histologic/microscopic figures, the legend must specify stain. Arrows and arrowheads should be used freely to clarify findings. Please note that online-only figures also require legends.

Tables should be self-explanatory and numbered sequentially in Roman numerals in order of their mention in the text. A brief title should be provided for each. Any symbols and abbreviations used should be explained using a footnote. If

a table, or any data therein, has been published previously, full credit to the original source must be given in a footnote. A single table should not exceed one page in Microsoft Word. Tables are not designed to include color. If color is critical to your table, please submit it as a figure file.

### *Image manipulation*

Although authors may need to manipulate images for clarity, manipulation for purposes of deception or fraud constitutes scientific and ethical abuse and will be dealt with accordingly. For graphical images, *JAAD's* policy is that no specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if and as long as they do not obscure or eliminate any information present in the original. Nonlinear adjustments (e.g. changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend.

Black and white graphs must be legible and clearly printed. The fill for bar graphs or pie charts should be distinctive; avoid shading or dotted patterns. Use thick, solid lines and bold, solid type. Place lettering on a white background; avoid reverse type (white lettering on a dark background). All lettering must be done professionally and should be in proportion to the drawing, graph, or photograph. Typewritten or freehand lettering is unacceptable. Consistency in size within the article is strongly recommended. Any special instructions regarding sizing should be clearly noted.

### *Electronic artwork*

#### General points

- Use uniform lettering and sizing.
- Preferred fonts: Arial (or Helvetica), Times New Roman (or Times), Symbol, Courier.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Indicate per figure if it is a single, 1.5 or 2-column fitting image.
- For Word submissions only, you may still provide figures and their captions, and tables within a single file at the revision stage.
- Please note that individual figure files larger than 10 MB must be provided in separate source files.

A detailed guide on electronic artwork is available on our website: <https://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

### *Illustration services*

Elsevier's Author Services offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

## Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors build footnotes into the text, and this feature may be used. Should this not be the case, indicate the position of footnotes in the text and present the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

## References

Personal communications should not be cited in the reference list but may appear parenthetically in the text. References must be identified in the text by superscript Arabic numerals in order of their mention. References should not be formatted as footnotes, but should appear in a list at the end of the text. The reference list should be typed double-spaced and in numeric sequence.

### *Reference links*

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors.

The Digital Object Identifier (DOI) may be used to cite and link to electronic documents. The DOI consists of a unique alpha-numeric character string which is assigned to a document by the publisher upon the initial electronic publication. The assigned DOI never changes. Therefore, it is an ideal medium for citing a document, particularly 'Articles in press' because they have not yet received their full bibliographic information. Example of a correctly given DOI (in URL format; here an article in the journal *Physics Letters B*): <http://doi.org/10.1016/j.physletb.2010.09.059>.

When you use a DOI to create links to documents on the web, the DOIs are guaranteed never to change.

### *Data references*

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

### *Reference formatting*

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent and the references are cited in order. Where applicable, author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume number and issue/book chapter and the pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at the proof stage for the author to correct. If you do wish to format the references yourself they should be arranged according to the examples below.

### *Reference style*

*Text:* Indicate references by (consecutive) superscript Arabic numerals in the order in which they appear in the text. Numerals are to be placed outside periods and commas, inside colons and semicolons. List the first 3 authors, then "et al". For further detail concerning journal title abbreviations and other reference formatting issues, please consult the AMA Manual of Style, A Guide for Authors and Editors, Tenth Edition, ISBN 0-978-0-19-517633-9 (see <https://www.amamanualofstyle.com>).

*List:* Number the references in the list in the order in which they appear in the text. For example,

#### *Reference to a journal publication:*

1. Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun*. 2010;163(1):51–59.

#### *Reference to a book:*

2. Strunk W Jr, White EB. *The Elements of Style*. 4th ed. New York, NY: Longman; 2000.

#### *Reference to a chapter in an edited book:*

3. Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, eds. *Introduction to the Electronic Age*. New York, NY: E-Publishing Inc; 2009:281–304.

#### *Reference to a dataset:*

4. [dataset] Oguro, M, Imahiro, S, Saito, S, Nakashizuka, T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1; 2015. <http://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

## **Video**

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the

article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including [ScienceDirect](#). Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our [video instruction pages](#). Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

### **Data visualization**

Include interactive data visualizations in your publication and let your readers interact and engage more closely with your research. Follow the instructions [here](#) to find out about available data visualization options and how to include them with your article.

### **Supplementary data**

The Journal no longer publishes supplemental tables or figures in the print or electronic versions of the journal, but you can upload them to [Mendeley](#) and include the Mendeley link in your article allowing readers full access to supplementary material you deem important. For help on uploading files to Mendeley, please visit our step-by-step guide [here](#). Clearly indicate in your submission that supplemental table or figure files are for the benefit of the reviewers only and that you intend to upload them to Mendeley. You may cite them as "Mendeley supplemental figure 1" or "Mendeley supplemental table 1" for the benefit of the reviewers.

### **Patient consent forms and patient details**

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication.

Patients should be identified by numbers and must not be identified by name, initials, or hospital record number. No other information, including clinical photos or family trees, from which a patient could be identified is permitted unless express written permission from the patient/family is provided at the time of manuscript submission. Note that blocking the eyes is generally not sufficient; please crop the photo in such a manner that the patient cannot be recognized. Descriptive information in the text (such as details of a case or genetic pedigree) must be deidentified to protect patient confidentiality unless patient consent has been documented.

Written consents must be retained by the author and copies of the consents or evidence that such consents have been obtained must be provided to Elsevier on request. For

more information, please review the [Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals](#). Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

The *Journal of the American Academy of Dermatology (JAAD)* seeks to ensure that patient privacy is protected under the Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996 (HIPAA).

While *JAAD* accepts institution and private entity HIPAA patient sign-off for photo/image use, it also provides [this document](#) as a template for use by *JAAD* manuscript authors.

It is important to disclose to patients that images submitted to *JAAD* may be utilized in various forms of publication and mediums by the Journal, including but not limited to teaching, research, scientific meetings, other professional journals, medical books, broadcasts, advertising, social media, and other similar purposes. These materials may appear in print and online and the public may have access to them.

Care must be taken by authors submitting images to ensure that images are de-identified to the greatest extent possible, while preserving the teaching nature of the image/s.

## Permissions

Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied upon submission by written permission for their use from the copyright owner and the original author along with complete information as to their source. Tattoos are considered copyrighted material and the tattoo artist holds the copyright. If you include a figure with a tattoo in it, you must also submit reprint permission from the tattoo artist. Patient consent is also required for tattoo images. Permission to use an image of a specific product must be obtained in writing from the product manufacturer if either the particular device or the manufacturer is identified or could be considered reasonably identifiable by a practitioner within the relevant field. If neither the device nor the manufacturer is identified and the specific product can be considered incidental to the purpose of the photo, permission should not be necessary. Generic equipment (for example, a bedpan) does not require permission unless a manufacturer name is clearly visible and has not been blurred, cropped, or removed.

Authors, please note: *JAAD* is limited in the number of pages that can be published each month. Inclusion of textbook-type material is strongly discouraged, as is repetition of the same statements in the Introduction and Discussion. The Introduction and Discussion should pertain directly to the study being reported, and not contain a lengthy review of a disease entity or its treatment.

The following table is for your guidance in formatting your manuscript, with the various article types outlined more fully in the text that follows. **Note that "maximums" are just that; less is preferred.** Our readers have told us on multiple occasions that they prefer manuscripts with a message that is delivered in a clear and concise manner.

While we impose no absolute limits on the number of references for some article types, references should only be included when necessary to cite the primary source of information.

<b>Article Type</b>	<b>Maximum Word Count</b>	<b>Requires Abstract / Capsule Summary*</b>	<b>References</b>	<b>Maximum Number of Figures/Tables**</b>
CME	3,000 (each part)	Abstract: Yes; Capsule Summary: No	No limit	No limit
Original Articles, From the Dermatology Foundation, Dermatologic Surgery, Dermatopathology, Reviews	2,500	Yes	No limit	5 (total)
Research Letters	500	No	5	2 (total)
Editorials/Commentaries, Health Policy and Practice, Current Issues and Opinion, Consultative Dermatology, Medical Error and Patient Safety	500	No	5	2 (total)
Ethics Journal Club	500	No	5	0
Letters: Notes & Comments***	500	No	5	2 (total)
Book Reviews***	375	No	0	0
In Memoriam***	500	No	5	2 (total)
Pearls***	250	No	2	2 (total)

\*Word count limit for abstract is 200 words and for Capsule Summary is 50 words.

\*\*Each part of a multi-part figure is counted toward the maximum allotment (e.g., a figure 1A and 1B are considered 2 figures).

\*\*\*Online only.

## ***Original Articles***

Original, in-depth clinical and investigative laboratory research papers. A description of the type of study that was done (case series, case-control, cohort, cross-sectional, randomized controlled trial, ecologic, etc.) should be included in the title and in the Methods section. The title should convey as briefly as possible the subject and design of the study and may be a statement that reflects the study outcome, but should not be a question. Submissions of research articles should be accompanied by a supplementary document that includes the protocol and statistical analysis plan; this should be labeled "For editor/reviewer reference only" and is not for publication.

Authors of randomized controlled trials must follow the guidelines presented in the CONSORT statement, and submit a completed CONSORT manuscript checklist with their manuscript. A copy of the "CONSORT Checklist for Authors Submitting Reports of Randomized Controlled Trials" may be downloaded from the JAAD Web site. Similar guidelines for authors of observational and epidemiologic studies are included in the STROBE statement and the related RECORD checklist, for observational comparative effectiveness studies in the GRACE principles, and for studies of diagnostic accuracy in the STARD statement.