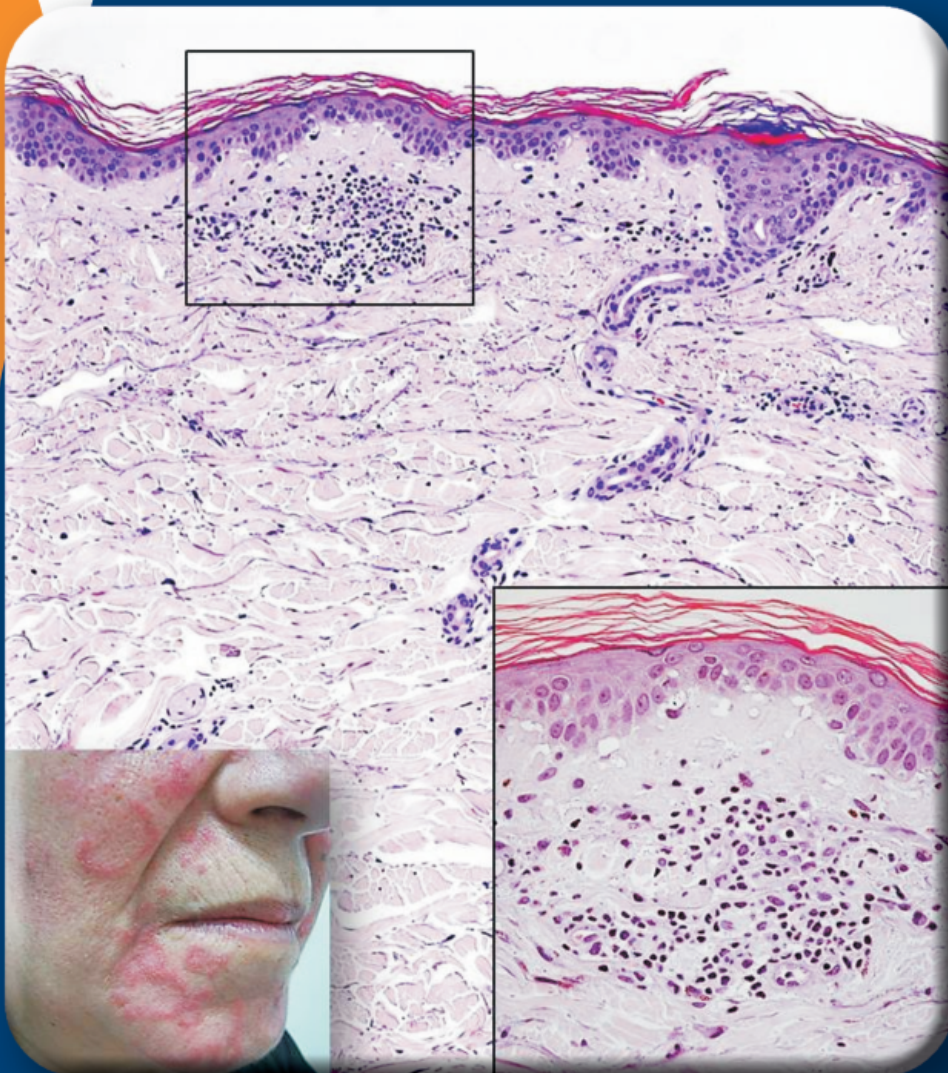




Revista da  
Sociedade Portuguesa  
de **Dermatologia**  
e **Venereologia**

Journal of the  
Portuguese Society  
of **Dermatology**  
and **Venereology**

Volume 72 - Número 4 - Outubro / Dezembro de 2014



# noreva

LABORATOIRES

Pele irritada, descamativa, dermite seborreica

## SEBODIANE DS®

1ª GAMA SEBORREGULADORA,  
CALMANTE E REEQUILIBRANTE



SEBODIANE DS®  
SERUM LP  
LIBERTAÇÃO  
PROLONGADA  
ZONAS ESPECÍFICAS

SEBODIANE DS®  
MICRO-EMULSÃO  
CUIDADO DE ROSTO

INOVAÇÃO  
DERMATOLÓGICA  
E GALÉNICA





# REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

**Propriedade:**

Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia

**Redação, Administração e Secretariado:**

Serviço de Dermatologia Hospital de Curry Cabral nº8,  
Rua da Beneficência, 1069-166 Lisboa  
Telef +351 21 792 42 00 / FAX +351 21 792 42 87

**Director:** Prof. Dr. Américo Figueiredo

*Professor Doutor de Dermatologia e Venereologia, Director de Serviço, Hospitais da Universidade de Coimbra/Head of Dermatology Department, Professor of Dermatology and Venereology of Coimbra University, Portugal*

**Editor Chefe:** Dr.ª Gabriela Marques Pinto

*Assistente Hospitalar Graduado de Dermatologia e Venereologia/ Graduated Consultant, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Lisbon, Portugal*

**Continuação de:**

Trabalhos da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia

**Periodicidade / Periodicity:**

Trimestral (Mar, Jun, Set, Dez)  
Quarterly (Mar, Jun, Sep, Dec)

**Tiragem:**

1400 Exemplares - Distribuição gratuita aos sócios

Depósito legal n.º24892/88

ISSN 2182-2395

eISSN-2182-2409

Isenta de Registo ERC ao abrigo do decreto regulamentar 8/99 de 9/6 art. 12 n.º1A

**Composição e Impressão:****Sublinhado**

Publicações e Publicidade Unipessoal

R. Prof. Vieira de Almeida, n.º38 - Lj. A - Bloco B - Piso 0  
1600-371 LISBOA

Telf.: 21 757 81 35 / geral@sublinhado.com

Impressa em acid free paper / Printed in acid free paper.

**Editor:**

Dra. Gabriela Marques Pinto  
gmarquespinto@gmail.com

**Editores anteriores:**

Juvenal Esteves (†); Menéres Sampaio (†); F. Cruz Sobral (†);  
Artur Leitão (†); António Poiães Baptista; António Cabral  
Ascensão (†); Manuel Marques Gomes;  
Augusto Mayer-da-Silva

## CONSULTORES CIENTÍFICOS

Doutor Alan Menter (Division of Dermatology at Baylor University Medical Center Dallas, USA)

Professor Doutor Américo Figueiredo (Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra - CHUC, EPE, Portugal)

Professora Doutora An-Goossens (Department of Dermatology, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium)

Dr. António Massa (Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto, EPE, Portugal)

Dr. António Picoto (Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa, Portugal)

Dr. António Pinto Soares (Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António dos Capuchos - Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal)

Professor Doutor António Poiães Baptista (Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra - CHUC, EPE, Portugal)

Dr. Armando Roseira (Serviço de Dermatologia, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, EPE, Portugal)

Dr. Artur Sousa Basto (Serviço de Dermatologia, Hospital de Braga, Universidade do Minho, Portugal)

Dr. Carlos Resende (Serviço de Dermatologia, Hospital São João - Centro Hospitalar de São João, EPE, Porto, Portugal)

Professor Doutor Christopher Griffiths (Faculty of Medical and Human Sciences, University of Manchester, United Kingdom)

Dr.ª Clarisse Rebelo (Serviço de Dermatologia, Hospital de Faro, EPE, Portugal)

Dr.ª Filomena Azevedo (Serviço de Dermatologia, Hospital São João - Centro Hospitalar de São João, EPE, Porto, Portugal)

Dr. Francisco Menezes Brandão (Serviço de Dermatologia, Hospital Garcia de Orta, EPE, Almada, Portugal)

Professor Doutor Giuseppe Argenziano (Department of Dermatology, Second University of Naples, Italy)

Dr. João Amaro (Serviço de Dermatologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, EPE, Portugal)

Dr. Jorge Cardoso (Serviço de Dermatologia, Hospital de Curry Cabral - Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal)

Dr. Jorge Ocampo Candiani (Department of Dermatology, University Hospital, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Mexico)

Dr. Lluís Puig (Servicio de Dermatología del Hospital de Sant Pau de Barcelona, Spain)

Dr.ª Manuela Capitão-Mor (Serviço de Dermatologia, Hospital Garcia de Orta, EPE, Almada, Portugal)

Dr.ª Manuela Selores (Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto, EPE, Portugal)

Dr.ª Margarida Gonçalo (Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra - CHUC, EPE, Portugal)

Professor Doutor Omar Lupi (Departamento de Dermatologia, Policlínica Geral do Rio de Janeiro, Universidade Federal e Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brazil)

Professor Doutor Óscar Tellechea (Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra - CHUC, EPE, Portugal)

Professor Doutor Osvaldo Correia (Centro de Dermatologia Epidermis, Instituto CUF; Faculdade de Medicina, Universidade do Porto; Serviço de Dermatologia, Instituto Português de Oncologia do Porto, EPE, Portugal)

Professor Doutor Wolf-Henning Boehncke (Department of Dermatology of the Johann Wolfgang Goethe-University, Frankfurt, Germany)

# SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

## PRESIDENTES HONORÁRIOS

Aureliano da Fonseca

A. Poiares Baptista

## CORPOS GERENTES - BIÉNIO 2013-2014

### DIRECÇÃO

#### Presidente

Américo Manuel da Costa Figueiredo

#### Vice-Presidente

Jorge Alberto dos Santos Cardoso

#### Secretário Geral

Manuel Sacramento Marques

#### Tesoureiro

Paulo Jorge Varela Cerqueira Fernandes

#### Vogal

Carmen Maria Lisboa da Silva

## MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

#### Presidente

Filomena Maria Moreira de Azevedo

#### Secretária

Maria de Lourdes Leite Taveira Lobo

#### Secretário

José Pedro Gaspar dos Reis

## CONSELHO FISCAL

#### Presidente

António Augusto Guerra Massa

#### Vogal

Elvira Augusta Felgueira Leonardo Fernandes Bártolo

#### Vogal

Maria Margarida Deus da Silva Anes

**Capa:** "Lúpus eritematoso cutâneo - correlação clínico-patológica de manifestações cutâneas específicas".  
**Proveniência:** Ana Pedrosa e cols., Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar São João, EPE, Porto, Portugal.



A Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia, editada desde 1942, é o órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia, tem como editor desde 1998 a Dra. Gabriela Marques Pinto.

O seu objectivo é a divulgação de trabalhos de grande qualidade relativos a todas as áreas da Dermatologia e da Venereologia.

Publica artigos de educação médica contínua, artigos científicos originais, artigos de revisão, relatos de casos clínicos, cartas ao editor, editoriais, comunicações, bem como resumos de trabalhos apresentados em reuniões, cursos ou congresso de particular interesse para a especialidade.

Os critérios para publicação são o mérito científico, originalidade e interesse para uma audiência multidisciplinar.

A revista é publicada quatro vezes por ano.

## **Audiência**

A principal audiência é composta por dermatologistas e especialistas de medicina interna, medicina geral e familiar, alergologia, imunologia clínica, pediatria, oncologia e cirurgia plástica e reconstrutiva.

## **Patrocínios**

Os patrocinadores da revista são laboratórios de indústria farmacêutica, com produtos específicos na área da dermatologia, através da publicidade. Não é permitida a influência da publicidade sobre as decisões editoriais.

Outras despesas são suportadas pela Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia.



The Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology is an official organ of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology. The overriding criteria for publication are scientific merit, originality and interest to a multidisciplinary audience.

The Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology strives to publish the highest quality dermatological research. In so doing, the journal aims to advance understanding, management and treatment of skin disease and improve patient outcomes.

The Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology invites submissions under a broad scope of topics relevant to clinical and experimental research and publishes original articles, continuing medical education, reviews, concise communications, case reports and letters. The articles categories within the journal are: clinical and laboratory investigations, allergy, dermatological surgery and lasers, dermatopathology, sexually transmitted diseases.

The journal publishes 4 issues per year.

Founded in 1942, has Dr.<sup>a</sup> Gabriela Marques Pinto as an editor since 1998. The Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology aims to serve the needs of its multiple stakeholders (authors; reviewers; readers; subscribers; sponsors).

### **Audience**

The main audience are from dermatology, internal medicine, family medicine, allergology, clinical immunology, pediatrics, oncology and plastic and reconstructive surgery.

### **Sponsors**

The majority of the costs are covered by several pharmaceutical companies taking out paid advertising. Any other expenses are born by the Portuguese Society of Dermatology and Venereology. It is not allowed the influence of advertising on editorial decisions.





# Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

A revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia publica artigos com arbitragem científica cobrindo todos os temas da Dermatologia e da Venereologia, ou com elas relacionados.

Considera para publicação artigos originais, de revisão, educação médica contínua, casos clínicos, cartas ao editor, comentários, etc.

A Revista subscreve os requisitos para apresentação de artigos a revistas biomédicas elaboradas pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors*), disponível em [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org).

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (*Council of Science Editors*), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica.

## Autoria

A revista segue os critérios de autoria do *International Committee of Medical Journal Editors*.

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

- Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
- Participam na análise e interpretação dos dados
- Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

## Língua

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês.

## Conflitos de Interesse

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores. Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse.

Essa informação não influenciará a decisão editorial mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

## Consentimento Informado e Aprovação Ética

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito.

A Rev Soc Port Dermatol Venereol considera aceitável a omissão de dados ou a apresentação de dados menos específicos para identificação dos doentes. Contudo, não aceitaremos a alteração de quaisquer dados.

Os autores devem informar se o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição de acordo com a declaração de Helsínquia.

### Consentimento Informado para Publicação de material identificável na Rev Soc Port Dermatol Venereol

O consentimento do doente para a publicação de informações sobre ele na Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia.

Por favor note que este formulário também está disponível em vários idiomas.

Nome da pessoa descrita no artigo ou mostrada na fotografia: \_\_\_\_\_

Objecto de fotografia ou artigo: \_\_\_\_\_

Número de manuscrito SPDV \_\_\_\_\_

Título do artigo: \_\_\_\_\_

Autor correspondente: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_[inserir nome completo],  
dou o meu consentimento para obter essa informação sobre mim /  
MEU filho ou pupilo / meu parente [descrição círculo correcto]  
relativa ao assunto acima ("a informação") para aparecer na Rev Soc  
Port Dermatol Venereol.

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

# Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

## Copyright / Direitos Autorais

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatório o envio via e-mail de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Rev Soc Port Dermatol Venereol.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de partilha dos direitos de autor entre autores e a Rev Soc Port Dermatol Venereol quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Nota: Este documento assinado só deverá ser enviado quando o manuscrito for aceite para publicação.

Editor da Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia  
O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ (ref. SPDV \_\_\_\_\_) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao *copyright*. Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho. Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, partilham com a Rev Soc Port Dermatol Venereol todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

### Todos os Autores devem assinar

Data:

Nome (maiúsculas):

Assinatura:

## Arbitragem Científica / Peer Review

Todos os manuscritos passam por avaliação do editor científico.

Todos os manuscritos que não estejam em conformidade com as instruções aos autores podem ser enviados para modificações antes de serem revistos pelos consultores científicos.

A aceitação dos originais enviados para publicação é sempre condicionada à avaliação pelos consultores científicos.

Os manuscritos aprovados pelo editor serão revistos por 2 consultores científicos peritos na área específica. Outros revisores podem ser consultados para aconselhamento. O processo de revisão é confidencial e anónimo, todo o processo é *single-blinded*.

A aceitação final é da responsabilidade do editor científico.

Cartas ao editor ou editoriais serão avaliados pelo conselho editorial, mas também poderá ser solicitada uma revisão externa. Sem revisão pelos pares serão publicadas mensagens do presidente, resumos de posters/comunicações apresentados nas conferências organizadas pela sociedade, assim como documentos oficiais da SPDV.

Na avaliação, os artigos poderão ser:

- aceites sem alterações;
- aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- recusados.

Apenas serão aceites manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte, e que não estejam submetidos para publicação noutros locais.

Em todos os casos os pareceres dos revisores serão integralmente comunicados aos autores no prazo de 6 a 8 semanas a partir da data da recepção do manuscrito. Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar via e-mail no prazo máximo de vinte dias, um e-mail ao editor respondendo a todas as questões colocadas e uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

## Instruções aos Autores

Todos os manuscritos que não estejam em conformidade com as instruções que se seguem podem ser enviados para modificações antes de serem revistos pelos consultores científicos. Todos os trabalhos devem ser enviados por e-mail para: gmarquespinto@gmail.

Os manuscritos devem ser acompanhados de declaração de originalidade e de cedência dos direitos de propriedade do artigo, assinada por todos os Autores.

O texto deve ser enviado em formato digital (e-mail), a dois espaços, com letra tamanho 12, *Times New Roman* e com margens não inferiores a 2,5cm, em Word para Windows. Todas as páginas devem ser numeradas.

Os Autores devem categorizar os "artigos" submetidos como Educação Médica Contínua, Artigos Originais, Artigos de Revisão, Artigos de Revisão Casuística, Artigos de Infecções Sexualmente Transmissíveis, Artigos de Dermatologia Cirúrgica, Artigos de Dermatopatologia, Artigos de Dermatoscopia, Casos Clínicos, Cartas ao Editor, Editoriais.

Antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimentos às normas que regem os direitos de autor.



# Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições a que pertencem os autores, e que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da *World Medical Association* (<http://www.wma.net>).

Se forem usadas fotografias de doentes, estes devem ter a identidade resguardada ou as fotografias devem ser acompanhadas por uma permissão escrita.

Detalhes de identificação devem ser omitidos, se não essenciais, mas nunca devem ser alterados ou falsificados na tentativa de manter o anonimato.

Devem ser sempre utilizados os nomes genéricos dos medicamentos, excepto quando nome comercial é particularmente relevante.

**Estrutura** – os textos devem ser organizados da seguinte forma:

## **Na primeira página:**

- Título em **português** e **inglês**, conciso e informativo
- Nome dos Autores com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)
- Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- Morada e e-mail do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- Título breve para rodapé

- Título (sem autores)
- Resumo em **português** e **inglês**, que para os artigos originais deve ser estruturado da seguinte forma: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Conclusões. O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados. O dos casos clínicos as 150 palavras.
- Palavras-chave em **português** e em **inglês** (Keywords) Um máximo de 5 palavras-chave, utilizando a terminologia que consta no *Medical Subject Headings (MeSH)*, [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html), deve seguir-se ao resumo.

## **Na terceira página e seguintes:**

**Educação Médica Contínua:** Artigos sobre temas de grande interesse científico, dermatológico, visando a actualização. O artigo deve conter obrigatoriamente: Resumo estruturado. O texto não deve exceder as 3.500 palavras, excluindo ilustrações e referências.

Deve ter no mínimo 30 referências bibliográficas recentes, sendo permitidas no máximo 10 ilustrações. No final do texto deve ser incluído um teste com questões para avaliação do que aprendeu.

**Artigos Originais:** o texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Bibliografia, Quadros e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

Manuscritos reportando estudos randomizados e controlados devem seguir o CONSORT Statement <http://www.consort-statement.org/>.

Manuscritos reportando ensaios clínicos devem seguir os critérios do ICMJE <http://www.icmje.org/>.

Adesão ao QUORUM Statement (*Quality of Reporting of Meta-analysis*) e o ao STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*), que guiam os autores sobre a informação que deve ser incluída para permitir que os leitores e revisores avaliem o rigor e transparência da investigação.

**Artigos de Revisão:** Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância clínica. Artigos por convite da equipa editorial mas, excepcionalmente autores não convidados poderão submeter o projecto de artigo de revisão, que, julgado relevante e aprovado pelo editor, poderá ser desenvolvido e submetido às normas de publicação.

O texto poderá ter as mesmas secções dos Artigos originais. A secção Material e Métodos pode ser usada para descrever como foi feita a revisão da literatura.

Deverão ter entre 10 e 25 páginas, e incluir entre 50 a 200 referências.

Não devem exceder 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Devem incluir um resumo de 350 palavras, e não deverá ter mais de 100 referências bibliográficas. O uso de tabelas e figuras a cores para sumariar pontos críticos é encorajado.

**Artigos de Infecções Sexualmente Transmissíveis, Artigos de Dermatologia Cirúrgica, Artigos de Dermatopatologia e Artigos de Dermatoscopia:** são artigos originais, curtos, referentes a estas áreas da especialidade e de interesse particular para a dermatologia.

# Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

O texto deverá ser contínuo, sem divisões em secções e não deve exceder 1.600 palavras, excluindo ilustrações e referências. São permitidas o máximo de quatro ilustrações/Tabelas, e 30 referências bibliográficas.

**Caso Clínico:** O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão, Introdução, Caso Clínico, Discussão, Bibliografia.

O texto não deve exceder as 2.000 palavras e 25 referências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de quadros/figuras não deve ser superior a 6.

**Cartas ao Editor:** devem constituir um comentário a um artigo da revista ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 600 palavras, nem conter mais de duas ilustrações e ter um máximo de 8 referências bibliográficas. A resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

**Editoriais:** Os Editoriais serão solicitados por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras, nem conter mais de um quadro/figura e ter um máximo de 15 referências bibliográficas.

A partir da segunda página, inclusive, todas as páginas devem ter em rodapé o título breve indicado na página 1.

**Abreviaturas:** Abreviaturas não consagradas devem ser definidas na primeira utilização. Uso de acrónimos deve ser evitados assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas.

As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg).

Todas as medições hematológicas ou bioquímicas serão referidas no sistema métrico de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI).

**Bibliografia:** As referências bibliográficas devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto. Devem ser identificadas no texto com algarismos árabes. Exemplo: "Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994 [13] and in multiple sclerosis [14]."

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo *Index Medicus Journal Abbreviations* (<ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>)

## Notas:

Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de "et al".

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

## **Artigo:**

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título da revistas [abreviado]. Ano de publicação ;Volume (Número): páginas.

1. Com menos de 6 autores

Canelas MM, Cardoso JC, Gonçalo M, Figueiredo A. Photoallergic contact dermatitis from benzydamine presenting mainly as lip dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2010;63(2):85-8.

2. Com mais de 6 autores

Francisco V, Neves BM, Cruz MT, Gonçalo M, Figueiredo A, Duarte CB, et al. Effect of lipopolysaccharide, skin sensitizers and irritants on thioredoxin-1 expression in dendritic cells: relevance of different signalling pathways. *Arch Dermatol Res*. 2010;302(4):271-82.

## **Monografia:**

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano. pág (s)

1. Com Autores:

Atlas SW. *Magnetic resonance imaging of the brain and spine*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004

2. Com editor:

Coleman WP, Lawrence N, editors. *Skin resurfacing*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998.

## **Capítulo de monografia:**

Gasparro F, Edelson RL. Extracorporeal photochemotherapy. In: Krutmann J, Elmets CA, editors. *Photoimmunology*. Oxford: Blackwell Scientific; 1995. 231-245.

## **Relatório Científico/Técnico:**

Lugg DJ. *Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation*. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division.

# Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

## Documento electrónico:

### 1. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. *Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

### 2. Resumo de um Artigo da Internet

Leroy EM, Telfer P, Kumulungui B, Yaba P. *A serological survey of Ebola virus infection in central African non-human primates. J Infect Dis [abstract]. 1985;190(11). [consultado em 2005 Jun 30]. Disponível em: ProQuest. <http://www.umi.com/proquest/>.*

### 3. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Bio-statistics: a methodology for the health sciences [e-book]*. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

### 4. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

A exactidão e rigor das referências são da responsabilidade do Autor

## Tabelas, Figuras, Fotografias:

A publicação de ilustrações a cores é gratuita.

Tabelas/Figuras devem ser numerados na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela/quadro. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda.

Cada Figura e Tabela/Quadro incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Quadro 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto Tabela/Quadro não são abreviadas. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas são numerados com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto

Exemplo: Fig 1, Fig 2, Quadro 1

Devem ser acompanhadas da respectiva legenda, sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva

*Legenda das Tabelas:* Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviações, significado estatístico, etc.)

*Legenda das Figuras:* Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

As imagens devem ser apresentadas em páginas separadas, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto em formato JPEG ou TIFF.

Os manuscritos submetidos à revista devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação (*cover letter*).

**Provas tipográficas** – serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

**Errata e Retracções** – Publica alterações, emendas ou retracções a uma artigo anteriormente publicado. Após publicação outras alterações só podem ser feitas na forma de uma errata.

**Nota final** – para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals International Committee of Medical Journal Editors*, disponível em [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org)





# Guidelines for Authors

The Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology is the official journal of the Portuguese Society Dermatology and Venereology (Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia/SPDV). The journal publishes 4 issues per year, mainly about dermatology and venereology, and related areas. This work can range from peer-reviewed original articles to review articles, editorials, continuing medical education, and opinion articles.

A paper submitted for publication in the *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology* has to be written in Portuguese or English, and fit into one of the different journal sections.

The journal subscribes the requirements for the acceptance of manuscripts in biomedical journals proposed by the International Committee of Medical Journal Editors, whose updated original English text is available on the site [www.icmje.org](http://www.icmje.org). The editorial policy of Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology follows the Editorial Policy Statements published by the Council of Science Editors, available in <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3412>.

The opinions and declarations contained in the journal are of the sole and exclusive responsibility of its authors. They do not necessarily represent the views of the Editorial Board, Advisory Council or Portuguese Society of Dermatology and Venereology.

Published articles will remain property of the journal and cannot be reproduced, as a whole or as a part, without the authorization of the editor.

For accepted articles a statement signed by all authors transferring the copyright to *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology* is mandatory and should be sent by e-mail.

Authors have to disclose potential conflicts of interest. The acceptance of articles is subjected to the evaluation of the editorial board. Articles may be:

a) accepted without changes; b) accepted after modifications suggested by the board; c) refused. All the comments made by the reviewers will be sent to the author.

When changes are proposed, the author should send reply letters to the editor and to each of the reviewers answering to all the raised questions. The author should also send a reviewed version of the manuscript with the changes highlighted in a different color within 1 month.

## Authorship

The Journal follows the ICJME criteria for authorship. Authorship credit should be based on 1) substantial contributions to conception and design, acquisition of

data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and 3) final approval of the version to be published. Authors should meet conditions 1, 2, and 3.

## Language

Articles should be submitted in English or Portuguese language.

## Conflicts of Interest

Authors are responsible for disclosing all financial and personal relationships between themselves and others that might be perceived by others as biasing their work. To prevent ambiguity, authors must state explicitly whether potential conflicts do or do not exist. Conflict of interest statements will be published at the end of the article.

## Informed Consent and Ethical Approval

All patients, who could be identified by the description of the clinical case/study/research, by photos or videos, should sign a consent form for description of clinical cases, photos or videos. Those forms (signed by patients or legal representatives) should be submitted with the manuscript.

The *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology* accepts the omission of specific data, for protection of patients' confidentiality, but no alterations of data are acceptable.

Authors should state that the research was approved by the Ethical Committee of the institution, according to the Helsinki declaration.

### Informed Consent for the Publication of identified material in the *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*

Informed Consent of the patient for the Publication of identified material, involving his/her person, in the *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*.

Please note that this form is also available in several languages.

Name of the person reported in the article or identified by the photo: \_\_\_\_\_

Object of the photo or video in the article: \_\_\_\_\_

Number of the manuscript of the Journal of the SPDV \_\_\_\_\_

Title of the article: \_\_\_\_\_

Correspondent author: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ [include full name],

I give my consent to the publication of the information about me / my child / my relative / the person under my legal guardian [mark the correct affirmation with a circle] related to the above subject ("the information") to appear in the *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*.

Signature: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

# Guidelines for Authors

## Copyright

When the manuscript is accepted for publication, all authors should send by email a digitalized document, signed by all authors, declaring the share of copyrights interests between the authors and the *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*.

**Note:** The signed document, declaring the share of copyrights interests between the authors and the *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*, should be send only when the manuscript is accepted for publication

Send with manuscript to The Editor:

The authors certify that the manuscript entitled \_\_\_\_\_ (ref. SPDV \_\_\_\_\_) is original, all data are based on their own research and that the manuscript does not violate copyright or privacy regulations. They further state that the manuscript hasn't been partly or totally published or submitted to publication elsewhere.

The authors declare that they hold total copyright for this paper and that they assume collective responsibility for its contents and also that any conflict of interest is acknowledged.

And submitting this paper, the authors share with the Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology all copyrights interests.

### All authors must sign

Name (capitals):

Date:

Signature:

## Peer-Review

The acceptance criteria for all papers are the quality and originality of the research and its significance to our readership. Except where otherwise stated, manuscripts are single-blind peer review by two anonymous reviewers and the Editor. Final acceptance or rejection rest with the Editorial Board, who reserves the right to refuse any material for publication.

Manuscripts should be written so that they are intelligible to the professional reader who is not a specialist in the particular field. They should be written in a clear, concise, direct style. Where contributions are judged as acceptable for publication on the basis of content, the Editor and the Publisher reserve the right to modify typescripts to eliminate ambiguity and repetition and improve communication between author and reader. If extensive alterations are required, the manuscript will be returned to the author for revision.

## Instructions to authors

Manuscripts not in accordance with the instructions

may be sent for modification before review by the editorial board.

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval, respect the norms formulated by the Helsinki declaration, and informed consent which should be documented in your paper. Patients have a right to privacy. Therefore identifying information, including patients' images, names, initials, or hospital numbers, should not be included in videos, recordings, written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and you have obtained written informed consent for publication.

Identifying details should be omitted if they are not essential, but patient data should never be altered or falsified in an attempt to attain anonymity.

Authors submitting a paper do so on the understanding that the work has not been published before, is not being considered for publication elsewhere and has been read and approved by all authors.

All manuscripts must be sent by e-mail to: gmarquespinto@gmail.

Manuscripts must be accompanied by a cover letter, signed by all authors, stating the name of the article, that it is an original work, that the authors held the copyright of the manuscript, that it does not represent any conflict of interest, and that they transfer the copyright to the journal (see form below).

Text should be sent in digital support by e-mail, typed double-spaced, type 12, with 1-inch margins, in Word for Windows. All pages must be sequentially numbered.

Images should be sent independently from the text in JPEG or TIFF file.

Manuscripts should be organized as explained below:

### Page 1

- a) Title in Portuguese and in English;
- b) Authors' names and affiliations;
- c) Institution(s) to which the work should be attributed;
- d) Source(s) of grants support;
- e) Name, address and e-mail of the corresponding author
- f) Short running title.

### Page 2

- a) Title (without authors)
- b) Abstract

Abstract in English and Portuguese structured as follows for the original articles: Introduction; Materials



# Guidelines for Authors

and Methods; Results; Conclusions. The abstract should not exceed 250 words for original articles and 150 words for case reports.

c) Keywords in English and Portuguese.

A maximum of 5 keywords – must be MeSH terms, available at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> – should be presented after the abstract.

## Page 3 and following pages

**Original papers:** The text of original papers should be presented with the following subtitles: Introduction (including Objectives), Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, Acknowledgements, References, Tables and Figures.

Original papers should not exceed 4.000 words, excluding illustrations and references. Up to six Tables/Figures are allowed and 60 references.

Manuscripts reporting randomized controlled trials (RCTs) must follow the CONSORT statement. RCTs will not be considered without submission of a completed CONSORT checklist. Manuscripts reporting observational studies must follow the STROBE guidelines (cohort studies, case-control studies, cross-sectional studies). Observational studies will not be considered without submission of the relevant STROBE checklist.

**Continuing Medical Education:** Articles on themes that are of scientific and dermatological interest, which aim for up-to-date research. The article must contain: a structured abstract; at least 30 recent bibliographic references. Up to 10 Tables/ Figures are allowed. The text should not exceed 3.500 words, excluding illustrations and references. The end of the text should feature an assessment test of questions evaluating what you learn.

**Review articles:** Review articles will be commissioned by the editor. However, authors interested in presenting a review article are welcomed to contact the editor. This is an article elaborated by professionals with recognized experience in issues of special interest to Dermatology. Review articles should not exceed 4.000 words, excluding illustrations and references. There should be at least 50 and no more than 100 bibliographic references of recent papers. It must contain a Portuguese and an English language abstracts no longer than 350 words. Tables/Figures should be used.

**Case report:** This is a report of one or several cases, sufficiently justified to be published (rarity, unusual clinical aspects, atypical progression, diagnostic

and therapeutic innovations, among others). Subtitles for case reports should be: Introduction, Case report, Discussion, References.

A case report should not exceed 2.000 words and 25 bibliographic references. It should present illustrative figures. The number of Tables/Figures should not exceed six.

**Editorials:** Editorials will be requested by the editor and will be comments on important issues or on articles published in the journal. Editorials should not exceed 1.200 words, with a maximum of 15 bibliographic references and no tables or figures.

**Letters:** Letters to the editor must be a comment on a journal article or a short clinical study or case report. They cannot exceed 600 words, a maximum of eight bibliographic references and one table or one figure.

**Memory:** Original and concise article, written by invitation that approaches historical aspects of dermatologic interest, such as commemorations of outstanding events in the progress of medicine and particularly dermatology, biographies and commemorations regarding relevant personalities in national and international dermatology. The organization of the text is free, however it should not exceed 800 words, excluding illustrations and references that are limited to two and ten, respectively. It must be accompanied with an Abstract in Portuguese and in English with 250 words maximum each.

**Sexually Transmitted Diseases Articles and Dermatologic Surgery Articles:** Concise, short, original articles about these two subspecialties with interest to dermatology. The text should not exceed 1.600 words, excluding illustrations and references. A maximum of four Tables/Figures and 30 bibliographic references is permitted.

After the second page, including, all pages should have a short running title as indicated in page one.

## Abbreviations and Units of Measurement

Abbreviations must not be used in the Title or Abstract. The full term for which an abbreviation stands should precede the abbreviation's first use.

All measurements must comply with the International System of Units (SI). Temperatures should be given in degree Celsius (°C). Blood pressures should be given in millimeters of mercury (mmHg).

# Guidelines for Authors

## Trade Names

Drugs should be referred to by their generic names. If proprietary drugs have been used in the study, refer to these by their generic name, mentioning the proprietary name in parentheses.

## References

References should be cited by the numerical system, superscript and listed, in the order cited in the text. Journal titles are abbreviated in accordance with the style of Index Medicus.

Full bibliographic references should follow the norms and format of the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (the Vancouver Style).

**List all authors when 6 or less; when 7 or more list only first 3 and add "et al".** Do not abbreviate the page number (i.e. correct: 565-569 and not: 565-9). The Journal number and the month of publication should not be presented. References of unpublished work, presentations or personal observations should be inserted in the text (in parenthesis) and not as a "classical" or true reference. Authors are responsible for the accuracy of the references.

Examples:

### Journal Article:

Name(s) and initials of author(s). Article title. Journal name Year; Volume( number): Page(s).

Should the article have several authors, mention six of them at most; if there are more, list the first six followed by "et al"

#### 1. Less than 6 authors

Canelas MM, Cardoso JC, Gonçalo M, Figueiredo A. Photoallergic contact dermatitis from benzydamine presenting mainly as lip dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2010;63(2):85-8.

#### 2. More than 6 authors

Francisco V, Neves BM, Cruz MT, Gonçalo M, Figueiredo A, Duarte CB, et al. Effect of lipopolysaccharide, skin sensitizers and irritants on thioredoxin-1 expression in dendritic cells: relevance of different signalling pathways. *Arch Dermatol Res*. 2010 ;302(4):271-82.

### Book:

Name(s) and initials of author(s)/Editors. Book title. Edition. City: Name of publisher: year of publication. page(s).

#### 1. With author:

Atlas SW. *Magnetic resonance imaging of the brain and spine*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004

#### 2. With editor:

Coleman WP, Lawrence N, editors. *Skin resurfacing*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998.

### Chapter in Book:

Name(s) and initials of author(s) of chapter. Chapter title. In: Name(s) and initials of editor(s). Book title. City: Name of publisher, year of publication: pages.

Gasparro F, Edelson RL. Extracorporeal photochemotherapy. In: Krutmann J, Elmets CA, editors. *Photoimmunology*. Oxford: Blackwell Scientific; 1995. 231-245.

### Dissertation

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]*. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

### Scientific and technical report

Lugg DJ. *Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation*. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

### Online Document

#### 1. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. *Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

#### 2. Online Book

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Bio-statistics: a methodology for the health sciences [e-book]*. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [cited 2005 Jun 30]. Available from: Wiley InterScience electronic collection

#### 3. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

### Tables

Tables should be cited in the text with Arabian numerals. Each table should be double typed on a separate

sheet, have a title and contain no vertical rulers. Horizontal lines should be used only as separators between titles and subtitles. Explain all abbreviations at the bottom. The number of tables should be limited as described above.

Tables require a heading.

## Figures

Figures must be referred to in the text and numbered in sequence with Arab numerals, in the order in which they have been first cited in the text.

Cite each figure in the text in consecutive order using Arabic numerals. Legends should be..., double typed.

Send the figures in separate files to each figure in the format JPEG or TIFF.

The number of figures should be limited as described above.

Figures require a legend.

If a figure has already been published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce the material except for documents in the public domain.

The color reproduction printing costs of figures are free of charge.

**Modifications and proofreading:** Articles accepted subject to modifications, will be sent to the authors that will have 1 month to modify them according to suggestions. A letter should be written for each reviewer and the changes should be highlighted in the main manuscript with a different font color.

**Publishing proofs:** These are the editorial board's responsibility, unless the authors state otherwise. Should this latter be the case, the proofs should be concluded within a deadline of 48 hours.

**Final Note:** For a fuller clarification of this matter, a reading of the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals of the International Committee of Medical Editors, available in <http://www.ICMJE.org>.



**EDUCAÇÃO MÉDICA CONTÍNUA****Prurido Crónico**

*Susana Brás, Cristina Amaro, Jorge Cardoso* ..... 451

**ARTIGOS ORIGINAIS****Sarcoma de Kaposi - Revisão Clínico-Patológica**

*Cristina Resende, T. Azevedo, A. Henriques, Z. Calima, P. Oliveira, Esmeralda Vale, Isabel Viana* ..... 471

**Eficácia e Segurança de Mebutato de Ingenol no Tratamento da Queratose Actínica - Revisão Sistemática e Meta-análise**

*João Costa, Rita Sousa, Joana Alarcão, António Vaz-Carneiro, Paulo Filipe* ..... 481

**ARTIGOS DE REVISÃO****Lúpus Eritematoso Cutâneo – Correlação Clínico-Patológica de Manifestações Cutâneas Específicas**

*Ana Pedrosa, José Manuel Lopes, Filomena Azevedo* ..... 493

**Cicatrizes de Acne Vulgaris – Revisão de Tratamentos**

*Natacha Allgayer* ..... 505

**DERMATOLOGIA CIRÚRGICA****Retalho Nasogeniano de Transposição com Pedículo Superior – Princípios e Aplicações Fundamentais**

*Diogo Matos, João Goulão* ..... 513

**Retalho Nasogeniano V-Y de Avanço – Duas Variantes úteis na Reconstrução Nasal**

*Diogo Matos, João Goulão* ..... 525

**Microstomia Iatrogénica – Correção por Comissurotomia e Retalhos Mucosos Romboidais**

*Leonor Ramos, Vera Teixeira, Diogo Serra, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo* ..... 531

**GRUPO PARA O ESTUDO E INVESTIGAÇÃO DAS DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS (GEIDST)****Ulcerações Genitais Herpéticas Recalcitrantes Tratadas com Imiquimod Associado ao Valaciclovir**

*Diogo Matos, João Alves, Ana Marta António, Ricardo Coelho, Elvira Bártole* ..... 535

**GRUPO PORTUGUÊS PARA O ESTUDO DAS DERMITES DE CONTACTO****Dermatite de Contacto Alérgica Profissional ao Mercaptobenzotiazol**

*Catarina Araújo, C. Resende, T. Pereira, J. C. Fernandes, Celeste Brito* ..... 541

**Eczema das Pálpebras – Estudo Retrospectivo de 5 anos (2009-2013)**

*Pedro Vale-Fernandes, Cristina Amaro, Jorge Cardoso* ..... 547



## CASOS CLÍNICOS

### **Recém-nascido com Epidermólise Bolhosa Juncional não-Herlitz – A Importância do Diagnóstico Pré-natal**

*Leonor Lopes, Paulo Leal Filipe, Ana Berta Sousa, Maria João Lages, Fernanda Dinis, Carolina Gouveia* ..... 553

### **Calcifilaxia Urémica sob o efeito do Calcimimético Cinacalcet**

*Leonor Ramos, I. Coutinho, L. Linhares, M. M. Brites, José Carlos Cardoso, Óscar Tellechea, Margarida Gonçalves* ..... 559

### **Calcinose Cutis, Insuficiência Renal e Heparinas de Baixo Peso Molecular Contendo Cálcio**

*Pedro Mendes-Bastos, Vasco Coelho-Macias, Rodrigo Carvalho, Adelaide Milheiro, Jorge Cardoso* ..... 565

### **Cianose e Púrpura nos Quirodáctilos – Fundamentos do Diagnóstico Diferencial, a propósito de um caso**

*Fred Bernardes Filho, Bianca Passos Leite dos Santos, Marjorie Soares Pereira Gonçalves, Suzana Mary de Carvalho, Viviane Vargas dos Santos* ..... 569

### **Dermatose Bolhosa IgA Linear em Doente com Colite Ulcerosa – Uma Associação Rara mas Estabelecida**

*António Fernandes Massa, Catarina Moreira, Cármen Lisboa, Paulo Santos, Joana Pardal, Filomena Azevedo* .. 573

### **Infecção Cutânea por *Scedosporium Apiospermum* num Doente Imunocomprometido Tratado Eficazmente com Voriconazol**

*Ana Isabel Gouveia, Leonor Lopes, M. Gomes, Luís Soares de Almeida, Paulo Filipe* ..... 579

### **Infecção Cutânea por *Onychocola Canadensis* – Relato de um Caso**

*Leonor Ramos, Neide Pereira, José Carlos Cardoso, R. Tomé* ..... 583

### **Linfoma de Centro Folicular Cutâneo Primário – Uma Entidade a Considerar**

*Cristina Resende, Catarina Araújo, R. Santos, Celeste Brito* ..... 587

### **Angiossarcoma da Mama após Radioterapia**

*Leonor Ramos, Pedro Simões, Miguel Gouveia, Neide Pereira, José Carlos Cardoso, Américo Figueiredo* ..... 593

### **Carcinoma Ductal Écrino**

*Diogo Matos, João Goulão, Hugo Barreiros, Elvira Bártolo, Ana Oliveira, Frederico Sanches* ..... 599

## LISTA DE NOMES E MORADAS DOS MEMBROS DA SPDV ..... 605

## ÍNDICE - VOLUME 72 (2014)

*Índice de Assuntos* ..... 617

*Índice de Autores* ..... 623

*Índice Geral* ..... 628

## CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION

### **Chronic Pruritus**

*Susana Brás, Cristina Amaro, Jorge Cardoso* ..... 451

## ORIGINAL ARTICLES

### **Kaposi's Sarcoma - A Clinicopathological Review**

*Cristina Resende, T. Azevedo, A. Henriques, Z. Calima, P. Oliveira, Esmeralda Vale, Isabel Viana* ..... 471

### **Efficacy and Safety of Ingenol Mebutate in the Treatment of Actinic Keratosis - A Systematic Review and Meta-analysis.**

*João Costa, Rita Sousa, Joana Alarcão, António Vaz-Carneiro, Paulo Filipe* ..... 481

## REVIEW ARTICLES

### **Cutaneous Lupus Erythematosus – Clinical-Pathological Correlation of Lupus-Specific Skin Lesions**

*Ana Pedrosa, José Manuel Lopes, Filomena Azevedo* ..... 493

### **Scars of Acne Vulgaris – Review of Treatments**

*Natacha Allgayer* ..... 505

## SURGICAL DERMATOLOGY

### **Superiorly Based Nasolabial Transposition Flap – Fundamentals**

*Diogo Matos, João Goulão* ..... 513

### **Nasolabial V-Y Advancement Flap – Two Applications, Two Complexities**

*Diogo Matos, João Goulão* ..... 525

### **Iatrogenic Microstomia – Correction by Commissurotomy and Buccal Mucosa Flaps**

*Leonor Ramos, Vera Teixeira, Diogo Serra, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo* ..... 531

## GROUP FOR THE STUDY AND INVESTIGATION OF SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES (GEIDST)

### **Recalcitrant Herpetic Genital Ulcers Treated with Imiquimod in Association with Valacyclovir**

*Diogo Matos, João Alves, Ana Marta António, Ricardo Coelho, Elvira Bárto* ..... 535

## PORTUGUESE GROUP FOR THE STUDY OF CONTACT DERMATITIS

### **Occupational Allergic Contact Dermatitis to Mercaptobenzotiazol**

*Catarina Araújo, C. Resende, T. Pereira, J. C. Fernandes, Celeste Brito* ..... 541

### **Eyelid Dermatitis – A Five Year Retrospective Study (2009-2013)**

*Pedro Vale-Fernandes, Cristina Amaro, Jorge Cardoso* ..... 547

# Contents

## CASE REPORTS

### **Non-Herlitz Junctional Epidermolysis Bullosa – The Importance of Prenatal Diagnosis**

*Leonor Lopes, Paulo Leal Filipe, Ana Berta Sousa, Maria João Lages, Fernanda Dinis, Carolina Gouveia* ..... 553

### **Uremic Calciphylaxis under the Calcimimetic Cinacalcet**

*Leonor Ramos, I. Coutinho, L. Linhares, M. M. Brites, José Carlos Cardoso, Óscar Tellechea, Margarida Gonçalo* ..... 559

### **Calcinosis Cutis, Renal Insufficiency and Low-molecular-weight Calcium-containing Heparins**

*Pedro Mendes-Bastos, Vasco Coelho-Macias, Rodrigo Carvalho, Adelaide Milheiro, Jorge Cardoso* ..... 565

### **Cyanosis and Purpura in Fingers – Fundamentals of the Differential Diagnosis, apropos of a case**

*Fred Bernardes Filho, Bianca Passos Leite dos Santos, Marjorie Soares Pereira Gonçalves, Suzana Mary de Carvalho, Viviane Vargas dos Santos* ..... 569

### **Linear Immunoglobulin A Bullous Dermatitis in a Patient with Ulcerative Colitis – A Rare but Established Association**

*António Fernandes Massa, Catarina Moreira, Cármen Lisboa, Paulo Santos, Joana Pardal, Filomena Azevedo* .. 573

### **Primary Cutaneous Infection with *Scedosporium Apiospermum* in an Immunocompromised Patient Successfully Treated with Voriconazole**

*Ana Isabel Gouveia, Leonor Lopes, M. Gomes, Luís Soares de Almeida, Paulo Filipe* ..... 579

### **Cutaneous Infection by *Onychocola Canadensis* – Case Report**

*Leonor Ramos, Neide Pereira, José Carlos Cardoso, R. Tomé* ..... 583

### **Primary Cutaneous Follicle Center Lymphoma- A Diagnosis to Consider**

*Cristina Resende, Catarina Araújo, R. Santos, Celeste Brito* ..... 587

### **Breast Angiosarcoma after Radiotherapy**

*Leonor Ramos, Pedro Simões, Miguel Gouveia, Neide Pereira, José Carlos Cardoso, Américo Figueiredo* ..... 593

### **Eccrine Ductal Carcinoma**

*Diogo Matos, João Goulão, Hugo Barreiros, Elvira Bártolo, Ana Oliveira, Frederico Sanches* ..... 599

**SPDV MEMBERS: NAMES AND ADDRESSES** ..... 605

## LIST OF CONTENTS - VOLUME 72 (2014)

*Subject Index* ..... 617

*Author Index* ..... 623

*General Index* ..... 628

### PRURIDO CRÓNICO

Susana Brás<sup>1</sup>, Cristina Amaro<sup>2</sup>, Jorge Cardoso<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology

<sup>3</sup>Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia, Director do Serviço/Chief and Head of Dermatology Department  
Serviço de Dermatologia, Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal

**RESUMO** – O Prurido crónico é um sintoma que tem um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes. Pode estar associado a um vasto conjunto de doenças e na maioria dos casos, é difícil conseguir um alívio completo da sintomatologia. A investigação da sua etiologia implica a colheita de uma história clínica meticulosa, bem com a realização do exame objectivo e de exames complementares de diagnóstico. O tratamento do prurido é frequentemente um desafio para o dermatologista e pode incluir a implementação de diferentes terapêuticas. Esta revisão pretende dar ênfase à abordagem clínica e às opções terapêuticas do doente com prurido crónico.

**PALAVRAS-CHAVE** – Doença crónica; Prurido.

### CHRONIC PRURITUS

**ABSTRACT** – Chronic pruritus is a symptom that has a significant impact on the patient's quality of life. It can be associated with a wide broad of diseases and in most of the times is difficult to treat. The search for the underlying etiology of pruritus usually requires a meticulous history taking as well as a clinical examination and laboratory investigations. Management of pruritus is often a challenge for the dermatologist and can be achieved by implementing several therapeutic approaches. This review highlights the clinical approach and the treatment of chronic pruritus.

**KEY-WORDS** – Chronic disease; Pruritus.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*No sponsorship or scholarship granted.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Setembro/September 2014; Aceite/Accepted – Outubro/October 2014

*Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.*

#### Correspondência:

Dr.ª Susana Brás

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central

Rua da Beneficência, nº8

1069-166 Lisboa, Portugal

# Educação Médica Contínua

## 1. INTRODUÇÃO

O Prurido é um sintoma comum em dermatologia e define-se como uma sensação que provoca o desejo de coçar<sup>1</sup>. Pode estar associado a um vasto conjunto de doenças e em cerca de 3,6 a 30% dos casos a sua origem é desconhecida<sup>2</sup>.

Classifica-se quanto à duração em agudo ou crónico, este último quando dura há seis ou mais semanas<sup>1</sup>. Quanto à extensão pode ser generalizado, se atinge todo o tegumento cutâneo, ou localizado, se limitado a uma determinada área<sup>3</sup>.

Existem poucos estudos sobre a prevalência do prurido crónico. Estima-se que esta aumenta com a idade e afete cerca de 60% das pessoas com idade superior a 65 anos<sup>4</sup>. Segundo um estudo realizado por *Ständer et al* a prevalência de prurido crónico na população trabalhadora alemã foi de 16,8%<sup>5</sup>. *Matterne et al* verificou que 22% da população teve prurido crónico, pelo menos uma vez na vida<sup>6</sup>.

## 2. FISIOPATOLOGIA

O mecanismo pelo qual sentimos prurido não está completamente esclarecido. A sensação de prurido é transmitida por fibras c não mielinizadas de dois tipos: fibras c polimodais cujas terminações se situam na epiderme e são activadas por estímulos não histaminérgicos e fibras c insensíveis a estímulos mecânicos, cujos terminais nervosos se localizam na derme e são estimuladas pela libertação de histamina<sup>7,8</sup>.

Tanto as fibras histaminérgicas como as não histaminérgicas terminam no corno posterior da medula óssea onde fazem sinapse com neurónios que ascendem pela medula espinhal até ao tálamo e a partir daí os estímulos são processados em diferentes partes do cérebro, algumas comuns à sensação da dor<sup>9</sup> (Fig. 1).

Na pele actuam inúmeros mediadores libertados pelos queratinócitos, pelos mastócitos, pelos linfócitos T, pelos eosinófilos e pelas próprias fibras nervosas que vão intervir na estimulação e modulação do prurido<sup>10,11</sup>(Fig. 1A).

Ao nível do corno posterior da medula (Fig. 1B) ocorre um conjunto de mecanismos que vai influenciar a sensação do prurido, nomeadamente a libertação pelo neurónio pré-sináptico do péptido libertador de gastrina, de substância P e de glutamato e ainda a modulação do prurido nos neurónios pós-sinápticos pelos opióides<sup>7,12,13</sup>.

Numerosos mediadores do prurido para além dos acima descritos vão intervir na neurotransmissão como, por exemplo, proteases, neuropéptidos, endocanabinóides, citocinas, neurotrofinas, endotelinas, leucotrienos e interleucinas (IL-2, IL-31)<sup>8,11,12,14</sup>.

## 3. CLASSIFICAÇÃO

São várias as classificações que têm sido utilizadas no prurido crónico. As recomendações mais recentes definem que o prurido pode ser classificado segundo a conjugação de critérios da observação clínica ou da etiologia<sup>1</sup>. De acordo com a observação clínica o prurido crónico pode ser classificado em um de três grupos:

**Grupo I** – Prurido sobre pele lesada, ou seja, prurido que surge sobre uma lesão cutânea; **Grupo II** – Prurido sobre pele normal, admite-se neste grupo os doentes que têm prurido e não têm lesões cutâneas primárias; muitas vezes a causa do prurido é sistémica; **Grupo III** – Prurido sobre lesões secundárias, nestes casos o prurido mantém-se ao longo de vários meses e o doente não se recorda de ter tido uma lesão cutânea primária, apresentando apenas lesões decorrentes do acto crónico de coçar.

De acordo com a etiologia pode ser classificado em uma de seis categorias:

**I** – Dermatológico, se surge sobre lesões cutâneas primárias, **II** – Sistémico, associado a doenças de órgão, metabólicas ou a medicamentos, **III** – Neurológico, associado a alterações do sistema nervoso central ou periférico, **IV** – Somatoforme, associado a doença psicossomática.

Quando tem mais de uma causa é classificado de **V** – Misto. Se não se encontrar uma causa será classificado de **VI** – Outros e designado de prurido de origem indeterminada (Tabela 1).

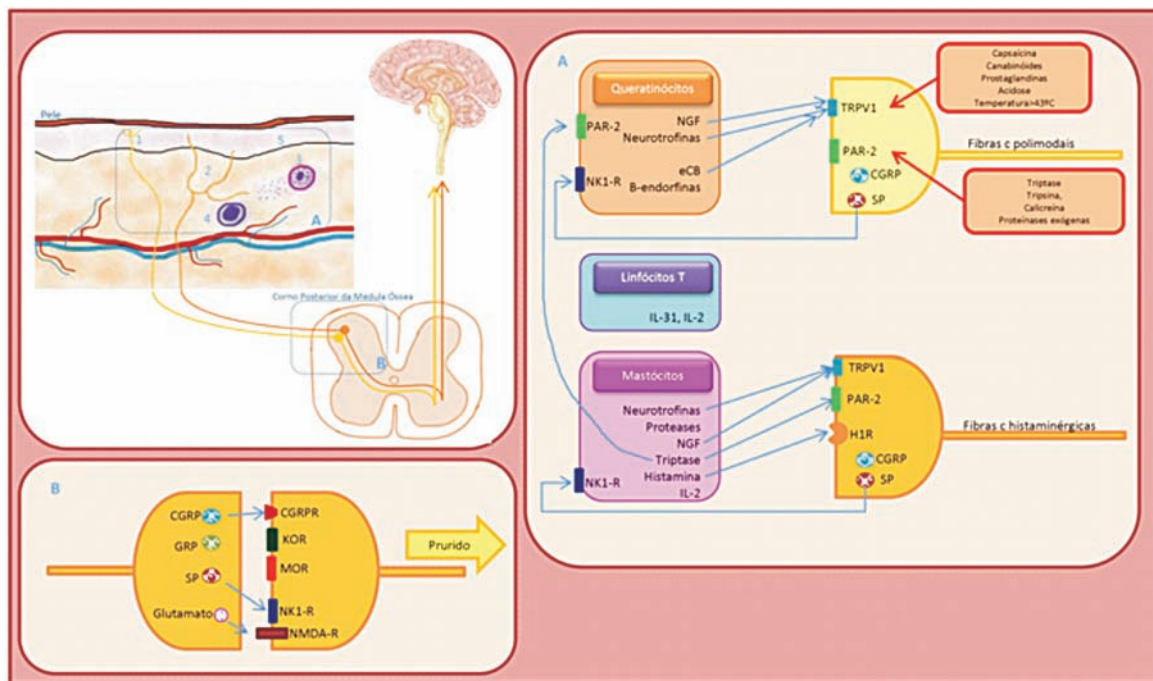
## 4. ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Podem ser utilizadas várias abordagens diagnósticas. As recomendações europeias propõem um algoritmo que se inicia pela existência ou não de lesões cutâneas associadas ao prurido<sup>4</sup>.

Deve ser realizada uma história clínica pormenorizada com especial atenção à medicação (Tabela 2)<sup>3,15</sup>.

Durante a investigação existem alguns tópicos que nos podem ajudar a orientar a marcha diagnóstica, por exemplo: se o prurido tem agravamento progressivo, sem aparentes lesões cutâneas associadas, sugere uma causa sistémica; se existem outras pessoas na família





**Fig 1 - Neurotransmissão do Prurido.** Adaptado de: Yosipovitch et al. *Cutaneous Neurophysiology*<sup>8</sup>; Davidson et al. *The multiple pathways for itch and their interactions with pain*<sup>9</sup>; Metz et al. *Chronic pruritus-pathogenesis, clinical aspects and treatment*<sup>10</sup>; Ikoma et al. *Anatomy and neurophysiology of pruritus*<sup>14</sup>.

1 - Fibras c polimodais, 2 - Fibras c histaminérgicas, 3 - mastócitos, 4 - linfócitos, 5 - queratinócitos.

(A) A activação do receptor das proteinases activadas 2 (PAR-2) estimula a libertação do péptido relacionado com a calcitonina (CGRP) e de substância P (SP) pelas terminações nervosas das fibras c. A SP vai estimular o receptor das neurocininas 1 (NK1-R) dos mastócitos levando à sua desgranulação. A desgranulação dos mastócitos liberta histamina que actua sobre os receptores histaminérgicos (H1R) e triptase que vai activar o receptor PAR-2 das fibras c e inicia-se um mecanismo de feedback positivo.

Os mastócitos libertam ainda factor de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e factor de crescimento do nervo (NGF) que vão estimular a sensibilização das fibras c e a proliferação das terminações nervosas.

Os receptores vanilóides (TRPV1) são estimulados por várias substâncias incluindo a capsaicina, os canabinóides endógenos (eCB), neurotrofinas e o NGF. A sua estimulação está relacionada com a libertação de mediadores prurceptivos.

As interleucinas IL-2 e IL-31 produzidas pelos linfócitos T vão também mediar a sensação de prurido. A IL-31 actua pela activação de receptor da IL-31 nos queratinócitos e nas terminações nervosas das fibras c quer cutâneas quer no cordão posterior da medula e a sua acção é sugerida pelo aumento da expressão de IL-31 na pele dos doentes com dermite atópica e prurigo nodularis.

(B) Nas terminações nervosas no corno posterior da medula óssea é induzida também a libertação de CGRP e de SP que actuam nos receptores CGRPR e NK1-R respectivamente estimulando os neurónios pós-sinápticos e promovendo a transmissão da sensação de prurido. O péptido libertador da gastrina (GRP) também vai interferir na transdução do sinal do prurido ao nível do corno posterior através da sua acção sobre os receptores da bombesina BB2.

Ao nível dos terminais nervosos existem receptores opióides  $\mu$  (MOR) cuja estimulação gera a sensação de prurido e os receptores opióides k (KOR) cuja estimulação inibe a transmissão do prurido.

O receptor N-metil-D-aspartato (NMDA-R) é um receptor do glutamato. A activação deste receptor leva a um influxo de cálcio nos neurónios causando uma cascada de transdução de sinais intracelulares que leva à hiperexcitabilidade dos neurónios e à sensibilização central.

ou coabitantes que também têm prurido deve ser considerada uma infestação; se surge após o contacto com água pode ser um prurido aquagénico; se é generalizado com agravamento nocturno associado a febre, perda de peso e sudorese nocturna deve fazer suspeitar de linfoma de Hodgkin<sup>4,16</sup>.

No caso do prurido somatoforme o diagnóstico é de exclusão e obedece a critérios específicos, nomeadamente, deve persistir por mais de 6 semanas na ausência de lesões cutâneas ou alterações somáticas e deve ter três das seguintes características: 1) relação cronológica com eventos psicológicos, 2) variação da

# Educação Médica Contínua

**Tabela 1 - Classificação do prurido de acordo com a etiologia.**

I Etiologia dermatológica	
Infestações/Infecções	Escabiose, pediculose, micoses, varicela, picadas de insectos.
Dermatoses inflamatórias	Dermite atópica, dermite de estase, dermite de contacto alérgica/irritativa, eczema numular, dermite seborreica, psoríase, pitiríase rubra <i>pilaris</i> , líquen <i>simplex</i> crónico, foliculite eosinofílica, urticária, mastocitose, erupção polimorfa à luz, cicatrizes, doenças bolhosas, dermatomiosite, dermatite herpetiforme.
Neoplasias	Linfoma cutâneo de células T, linfoma cutâneo de células B.
Gravidez	Placas e pápulas urticariformes da gravidez, penfigóide gestacional.
Genodermatoses	Doença de Darier, doença de Halley-Halley, ictioses.
II Etiologia sistémica	
Doenças endócrinas e metabólicas	Insuficiência renal crónica, colestase, hipo e hipertiroidismo, hiperparapituitarismo, diabetes <i>mellitus</i> , deficiência de ferro.
Infecções	VIH, parasitoses intestinais, hepatite C.
Induzido por fármacos	(tabela 2)
Doenças hematológicas	Policitemia vera, linfomas (linfoma de Hodgkin), síndromes mielodisplásicas, síndrome de hipereosinofilia, mastocitose sistémica.
Tumores	Tumores de órgãos sólidos, tumores carcinóides.
Gravidez	Prurido gestacional.
III Etiologia Neurológica	
	Notalgia parestésica, prurido braquio-radial, meralgia parestésica, notalgia pós-herpética, esclerose múltipla, tumor cerebral, polineuropatias.
IV Etiologia Somatoforme	
	Delírio de parasitoses, prurido associado a doenças psiquiátricas.
V Etiologia mista	
	Quando existe sobreposição de diferentes causas para o prurido
VI Outros	
	Prurido de origem indeterminada.

Adaptado de Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical classification of itch: A position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2007; 87:291-4.

intensidade com o *stress*, 3) ter variações nocturnas, 4) predomínio durante o descanso, 5) associação com alterações psiquiátricas 6) melhorar com medicamentos psicotrópicos, antidepressivos ou psicoterapia<sup>17</sup>.

Não existe um método universalmente aceite para a quantificação e qualificação do prurido. Têm sido propostas numerosas escalas e questionários. Actualmente verifica-se um esforço para a uniformização destes parâmetros através de recomendações de grupos especializados<sup>18</sup>.

No exame objectivo devem-se procurar lesões cutâneas e mucosas primárias, que nos levem a orientar o diagnóstico para uma causa dermatológica ou lesões cutâneas secundárias. Estas últimas podem ser agudas e incluem erosões, escoriações, crostas, petéquias e hematomas e normalmente curam sem deixar cicatriz; ou podem ser crónicas e incluem pápulas, nódulos, liquenificação, alterações da pigmentação, cicatrizes ou atrofia

cutânea, causadas pela persistência do acto de coçar. A ausência de lesões no dorso onde o doente não consegue chegar para coçar (sinal da borboleta) sugere um prurido de causa não dermatológica.

Devem-se ainda procurar sinais de outras doenças sistémicas e palpar os gânglios linfáticos, fígado, rins e baço<sup>4,19</sup>.

Os exames complementares de diagnóstico são pedidos de acordo com a suspeita etiológica do prurido. Uma abordagem inicial quando se suspeita de prurido de causa sistémica pode incluir uma avaliação analítica (hemograma, ionograma, velocidade de sedimentação, ureia e creatinina, ALT, AST,  $\gamma$ GT, fosfatase alcalina, bilirrubinas, LDH, T4 livre e TSH, electroforese de proteínas sérias, glucose, ferro sérico, ferritina, serologias de VIH e de hepatites), pesquisa de ovos, quistos e parasitas nas fezes e imagiológica com radiografia de tórax<sup>4,14,15</sup>.

## Educação Médica Contínua

**Tabela 2 - Fármacos que podem causar prurido (\*associados a colestase).**

<b>Antihipertensores</b>	IECAs* (captopril, enalapril, lisinopril) ARAs* (irbesartan, telmisartan, valsartan) β-bloqueantes* (atenolol, bisoprolol, metoprolol, propanolol, nadolol) Antagonistas dos canais de cálcio* (amlodipina, diltiazem, nifedipina, nimodipina, verapamil) Diuréticos (amilorida, furosemida, hidroclorotiazida, espirinolactona) Metildopa, sildenafil*, minoxidil, hidralasina, reserpina
<b>Antiarrítmicos</b>	Amiodarona*, flecainida
<b>Anticoagulantes</b>	Ticlopidina, heparina de baixo peso molecular
<b>Antidiabéticos</b>	Biguanidas (metformina) Sulfonilureias (glimepiridina)
<b>Hipolipidemiantes</b>	Estatinas (fluvastatina, lovastatina, pravastatina, sinvastatina) Fibratos* (clofibrato, fenofibrato)
<b>Broncodilatadores</b>	Aminofilina, salmeterol, brometo de ipratrópio, terbutalina
<b>Antibióticos</b>	Penicilinas Cefalosporinas Macrólidos Carbapenems Monobactams Quinolonas Tetraciclina Lincosamidas Estreptograminas Metronidazole Rifampicina Tiamfenicol Trimetropim e sulfametoxazol Antimaláricos
<b>Psicofármacos</b>	Antidepressivos tricíclicos* Inibidores selectivos da recaptção de serotonina Antipsicóticos*
<b>Antiepilépticos</b>	Carbamazepina, fenitoína, topiramato, lamotrigina, clonazepam, valproato
<b>Citostáticos</b>	Clorambucil, paclitaxel, tamoxifeno
<b>Imunossupressores</b>	Ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, micofenolato de mofetil, tacrolimus, talidomida
<b>Citoquinas, factores de crescimento, anticorpos monoclonais</b>	Factor de crescimento de granulócitos e macrócitos IL-2 Matuzumab Lepatinib Inibidores do factor de crescimento epidérmico
<b>Expansores de volume plasmático</b>	Hidroxietilamido
<b>Outros</b>	Anti-inflamatórios não esteróides* Antitiroideus* Corticóides* Anticoncepcionais orais* Opióides (morfina, codeína) Inibidores da xantina oxidase (alopurinol)

Adaptado de: Cassano N, Tessari G, Vena GA, Girolomoni G. Chronic pruritus in the absence of specific skin disease: an update on pathophysiology, diagnosis, and therapy. Am J Clin Dermatol 2010; 11(6):399-411.

# Educação Médica Contínua

**Tabela 3 - Medidas gerais no tratamento do prurido.**

<b>Evitar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Factores que agravem a xerose cutânea: clima seco e aquecido, compressas alcoólicas, aplicação de gelo, banhos prolongados</li><li>• Contacto com substância irritantes, roupa de lã</li><li>• Compressas com chá de camomila ou outros</li><li>• Alimentos picantes ou muito quentes e bebidas alcoólicas</li><li>• Comportamentos de ansiedade, stress, coçar</li><li>• Doentes atópicos devem evitar aeroalergenos (pó e ácaros)</li></ul>
<b>Usar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sabonete com pH baixo (4,5-6,0) / óleos dispersíveis</li><li>• Banho com água morna, máximo 20 minutos</li><li>• Roupa de algodão</li><li>• Emolientes após o banho e reaplicados se necessário</li></ul>
<b>Educar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Técnicas de relaxamento</li><li>• Secar a pele sem esfregar</li></ul>

Adaptado de Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical classification of itch: A position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2007; 87:291-4.

## 5. TRATAMENTO

Antes de iniciar o tratamento do prurido crónico é necessário explicar ao doente que muitas vezes este é refractário e por vezes recidivante apesar da terapêutica instituída. Em determinadas patologias como a doença renal crónica e o linfoma cutâneo de células T a redução completa do prurido muitas vezes não é atingida. É importante estabelecer objectivos para o tratamento de modo a otimizar a adesão do doente à terapêutica.

O tratamento do prurido crónico inicia-se com medidas gerais (Tabela 3). Para além destas e da terapia tópica e sistémica (Tabelas 4 e 5) também têm lugar no tratamento do prurido a fototerapia e a terapia psicossomática assim como a mudança de comportamentos<sup>3,4</sup>.

### 5.1 Terapêutica Tópica

#### 5.1.1 Corticóides tópicos

Apesar de não terem efeito directo no tratamento do prurido, estudos clínicos demonstraram que o seu efeito anti-inflamatório leva a melhoria significativa do prurido. Assim, o seu uso está apenas recomendado se existir uma dermatose de causa inflamatória<sup>4</sup>. É o caso da dermite atópica em que a terapêutica tópica de base são os emolientes e nas crises os corticóides. Os emolientes vão restaurar mais rapidamente a barreira cutânea e assim aumentar a eficácia dos corticóides. Os corticóides tópicos podem ser potenciados pela aplicação de compressas húmidas no aumento da rapidez de recuperação da barreira cutânea e na melhoria da inflamação e do prurido<sup>20-22</sup>.

São também o tratamento de primeira linha no tratamento do prurido perianal (hidrocortisona a 1% durante uma semana 2 a 3x/dia)<sup>23</sup>.

A sua aplicação deve ser realizada por períodos curtos para evitar efeitos adversos como foliculites, atrofia cutânea, formação de estrias e outros decorrentes de absorção sistémica.

#### 5.1.2 Anestésicos locais

Os anestésicos actuam no tratamento do prurido, da dor e da disestesia. Formulações de lidocaína e pramoxina têm sido usadas em pequenas áreas com efeito no tratamento da neuralgia parestésica<sup>4,24</sup>.

A pramoxina (creme a 1-2,5%) é um anestésico que actua pelo bloqueio da transmissão dos estímulos nervosos e tem efeito terapêutico no tratamento do prurido neuropático<sup>3</sup>, induzido pela histamina<sup>4</sup> ou do doente insuficiente renal crónico<sup>25</sup>. O polidocanol (creme a 2-10%) é um surfactante não iónico com efeito anestésico local e emoliente usado no tratamento do prurido na dermite atópica, dermite de contacto, psoríase e no prurido de causa renal<sup>19</sup>.

A utilização de anestésicos tópicos pode causar dermite de contacto alérgica.

#### 5.1.3 Capsaísina

A sua aplicação cutânea activa as fibras c por estimular o receptor TRPV1 levando à sua dessensibilização e diminuição do prurido<sup>19,26</sup>. Assim sendo, inicialmente há um agravamento com eritema e sensação de queimadura e com a continuação da aplicação verifica-se melhoria dos sintomas e do prurido<sup>19</sup>. Quanto maior a dose inicial de capsaísina e mais frequentes as

## Educação Médica Contínua

**Tabela 4 - Tópicos usados no tratamento do prurido.**

MEDICAMENTO	MECANISMO DE ACÇÃO	USO TERAPÊUTICO	PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS
Anestésicos locais (lidocaína, pramoxina*, polidocanol*)	Actuam em diferentes receptores cutâneos.	Prurido localizado, neuropático e associado a queimaduras.	Reacções de hipersensibilidade.
Corticóides tópicos	Efeito anti-inflamatório.	Prurido de causa dermatológica inflamatória em esquemas de curta duração.	Acne e rosácea, atrofia cutânea, estrias cutâneas, absorção sistémica.
Capsaísina	Activa e dessensibiliza o receptor vaniloide (TRPV1). O uso prolongado leva a atrofia das fibras nervosas reversível com a descontinuação da aplicação.	Prurido crónico localizado e neuropático. Prurido anal (em concentrações mais baixas).	Nas primeiras duas semanas causa sensação de queimadura que vai aliviando com as aplicações repetidas. Pode ser associada a EMLA® numa fase inicial. Não utilizar na face e evitar contacto com os olhos. Pode provocar tosse se inalada.
Palmitol-etanolamina*	Agonista dos receptores canabinoides tópico com efeito antiprurido e analgésico.	Ainda em fase de estudo, com resultados no prurido de causa indeterminada e no prurido nodularis.	Sensação de queimadura e eritema local.
Doxepina*	Antidepressivo tricíclico com efeitos antihistaminérgicos H1 e H2 e propriedades anticolinérgicas.	Prurido localizado na dermite atópica e no eczema numular.	Risco elevado de dermite de contacto alérgica. Pode causar sonolência por absorção percutânea. O seu uso não é recomendado. <sup>2</sup>
Mentol	Activa o receptor TRPM8 e TRPA1 produzindo uma sensação de frescura e de efeito analgésico.	Resultados controversos. Pode ser benéfico nos doentes com prurido que melhora com água fria.	Dermite de contacto irritativa.
Tacrolimus e Pimecrolimus	Inibidores dos receptores da calcineurina, atuam na diminuição da produção de citocinas inflamatórias. Podem inicialmente activar o TRVP1 e depois dessensibilizam-no.	Prurido da dermite atópica. O tacrolimus é mais eficaz que o pimecrolimus na redução do prurido. Prurido da face, genital e anal.	Podem causar sensação de queimadura no início do tratamento que melhora com as aplicações.
Emolientes e cremes barreira	Diminuem a xerose cutânea e as microfissuras da pele.	Prurido da dermite atópica e associado a xerose cutânea.	Nenhum.

\* medicamento não está disponível em Portugal

aplicações mais depressa os terminais nervosos dessensibilizam e desaparece o prurido<sup>4</sup>. Se existirem erosões ou fissuras na pele, estas devem ser tratadas antes do início do tratamento com capsaisina para evitar agravamento da sensação de queimadura<sup>10</sup>.

A formulação utilizada é a de 25mg/g e tem boa tolerância com uma aplicação inicial de 6x/dia e depois da dessensibilização 3x/dia<sup>16</sup>. Para os locais mais sensíveis como a região perianal é recomendada uma

concentração de 6mg/g<sup>4,16,27</sup>.

Está descrita a melhoria do prurido da nevralgia pós-herpética<sup>28</sup>, da notalgia parestésica<sup>29</sup>, no prurido braquio-radial<sup>30</sup>, psoríase<sup>10</sup>, prurido do doente dialisado<sup>31,32</sup>, prurigo nodularis, prurido aquagénico<sup>33</sup> e líquen simplex<sup>10</sup>.

Não deve ser aplicada na face e deve ser evitado o contacto com os olhos. Se inalada pode provocar tosse<sup>26</sup>.



## Educação Médica Contínua

Tabela 5 - Medicamentos sistémicos usados no tratamento do prurido.

MEDICAMENTO	MECANISMO DE ACÇÃO	USO TERAPÊUTICO	PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS
Antihistamínicos	Actuam nos receptores H1. Podem ser divididos em 1ª geração (têm efeitos muscarínicos, $\alpha$ -adrenérgicos e dopaminérgicos ou serotoninérgicos) e 2ª geração (têm uma semivida mais longa e são mais selectivos).	Prurido causado pela desgranulação de mastócitos na urticária e na mastocitose cutânea. Os anti-histamínicos de 1ª geração têm indicação no prurido da dermite atópica que interfere com o sono.	Sedação. Cefaleias, arritmias e hipotensão.
Doxepina*	Antidepressivo tricíclico com efeito antihistaminérgico (H1 e H2) e propriedades anticolinérgicas.	Prurido na urticária crónica e nocturno.	Sedação. Efeitos anti-colinérgicos (cefaleias, arritmias e hipotensão). Interação com os inibidores da monoaminaoxidase.
Corticóides	Acção anti-inflamatória e imunossupressora.	Diminuem o prurido nas doenças cutâneas inflamatórias. Usados excepcionalmente, não podem ser considerados para terapêutica a longo prazo.	Edemas, hipertensão, fraqueza muscular, arritmia, síndrome de Cushing, miopatia, hiperglicemia, osteoporose, aumento do risco de infecção, hemorragia digestiva.
Naltrexona Naloxona Nalmefeno	Antagonistas dos receptores opióides $\mu$ .	Prurido associado a doença renal crónica e colestase.	Hepatotoxicidade. Dores, náuseas e vómitos. Insónias, zumbidos, disforia, astenia.
Nalfurafina*	Agonista dos receptores opióides $\kappa$ .	Prurido associado a doença renal crónica.	Insónias
Butorfanola	Agonista dos receptores opióides $\kappa$ e antagonista dos receptores opióides $\mu$ .	Prurido associado á morfina. Pode reduzir o prurido associado a doenças inflamatórias cutâneas ou doenças sistémicas.	Náuseas e vómitos. Dependência (raro).
Gabapentina Pregabalina	Antiepiléticos cuja estrutura é análoga ao neurotransmissor ácido $\gamma$ -aminobutírico (GABA).	Prurido neuropático, associado a queimaduras e de causa renal.	Sonolência, fadiga, tonturas; ataxia, nistagmo, rinite. Edema periférico e aumento de peso. Dor abdominal, obstipação.
Paroxetina Sertralina	Inibidores selectivos da recaptção da serotonina	Prurido psicossomático, paraneoplásico e na policitemia vera. A sertralina tem efeito no prurido da colestase.	Perda de peso. Ansiedade e irritabilidade. Disfunção sexual. Efeitos extrapiramidais. Síndrome maligno dos neurolépticos.
Mirtazapina	Efeitos noradrenérgicos e serotoninérgicos com redução da sensação de prurido a nível central.	Redução do prurido crónico quando utilizada em baixas doses (15mg à noite).	Aumento de peso. Hepatotoxicidade. Sedação, sonolência, xerostomia.
Talidomida	Inibe a síntese de TNF- $\alpha$ . Actua na diminuição da sensação de prurido a nível central.	Tratamento do <i>prurigo nodularis</i> .	Teratogenicidade. Neuropatia periférica. Apesar de eficaz, a gravidade dos efeitos adversos leva a que o tratamento do prurido com talidomida não é recomendado. <sup>2</sup>
Ciclosporina A	Imunomodulador	Tratamento do <i>prurigo nodularis</i> e do prurido na dermite atópica.	Depressão da medula óssea. Hipertensão. Nefrototoxicidade. Diarreia, vómitos. Dores articulares.
Aprepitant	Antagonista dos receptores neurocinina-1 (NK1) inibe a acção da substância P.	Tratamento do prurido oncológico, associado a linfoma cutâneo de células T.	Soluços, cefaleias, tontura, sonolência.

\* medicamento não está disponível em Portugal

## Educação Médica Contínua

### 5.1.4 Mentol

O mentol (creme a 1%, 5% e 10%) activa o receptor TRPM8 e gera uma sensação de arrefecimento e analgesia diminuindo o prurido. A sua aplicação é muitas vezes associada a outros tópicos antipruriginosos<sup>4</sup>. Pode causar dermatite de contacto irritativa<sup>4,16</sup>, sobretudo nas concentrações superiores a 5%<sup>19</sup>.

### 5.1.5 Agonista dos receptores canabinóides

A palmitoil-etanolamina é um agonista dos receptores canabinóides com propriedades analgésicas e anti-pruriginosas. Estudos clínicos evidenciaram que a sua aplicação tópica melhora o prurido localizado nos casos de dermatite atópica (creme a 0,3%)<sup>34</sup>, prurigo *nodularis*, prurido relacionado com insuficiência renal crónica e prurido de causa indeterminada<sup>4,11</sup>. Pode provocar sensação de queimadura e eritema no local de aplicação<sup>34</sup>.

### 5.1.6 Doxepina

Antidepressivo tricíclico que na formulação tópica (creme a 5%) melhora o prurido na dermatite atópica<sup>16</sup>, no líquen *simplex* e no eczema numular<sup>4</sup>.

O seu uso não é recomendado pois a aplicação continuada está associada ao desenvolvimento de dermatite de contacto alérgica<sup>4</sup> e a sonolência por absorção sistémica<sup>16,19</sup>.

### 5.1.7 Inibidores dos receptores da calcineurina

O tacrolimus e o pimecrolimus são inibidores dos receptores da calcineurina e actuam na diminuição da produção de citocinas inflamatórias. Podem activar o TRVP1, induzindo um agravamento transitório do prurido no início do tratamento e depois dessensibilizam-no<sup>4,15</sup>.

Está descrito o seu efeito terapêutico na diminuição da inflamação, e consequentemente do prurido associado, na dermatite atópica onde são uma alternativa<sup>16,35</sup>. Dos estudos realizados verificaram-se melhores resultados com a formulação pomada do tacrolimus quando comparada com a formulação creme do pimecrolimus<sup>4,16,35</sup>.

A utilização de tacrolimus e pimecrolimus também foi documentada no tratamento do prurido da dermatite seborreica, do líquen escleroatrófico genital, da psoríase inversa, do lúpus eritematoso sistémico e do prurido genital sem causa associada<sup>4,10,16</sup>.

Das reacções adversas destacam-se a sensação de queimadura nos primeiros dias de tratamento.

### 5.1.8 Opióides tópicos

A naltrexona é um agonista dos receptores opióides  $\mu$  cuja aplicação tópica (creme 1%) durante duas

semanas, melhorou o prurido em 29,4% dos doentes com dermatite atópica em comparação com um placebo<sup>36</sup>. O nalmefeno tópico também é um agonista dos receptores opióides cuja formulação tópica não demonstrou eficácia no tratamento do prurido associado à dermatite atópica<sup>37</sup>. São necessários mais estudos para verificar a eficácia dos opióides tópicos no tratamento do prurido.

## 5.2 Terapia Sistémica

### 5.2.1 Antihistamínicos H1

Os antihistamínicos são, normalmente, o primeiro medicamento prescrito para o tratamento do prurido<sup>4</sup>. Existem dois grandes tipos de antihistamínicos H1:

#### 5.2.1.1 Antihistamínicos H1 de 1ª geração

Estes fármacos são lipossolúveis e atravessam a barreira hematoencefálica tendo um efeito sedativo central. Ligam-se também a receptores muscarínicos,  $\alpha$ -adrenérgicos, e serotoninérgicos. Podem ter efeitos adversos anti-colinérgicos (taquicardia sinusal, xerostomia, xeroftalmia, retenção urinária) e anti-adrenérgicos (hipotensão ortostática, aumento do apetite).

São exemplos a difenidramina, a hidroxizina, a clemastina, a cinarizina, o dimetindeno e a prometazina.

A hidroxizina na dose recomendada para o tratamento do prurido (75 a 100mg/dia nos adultos e 1 a 2,5mg/kg/dia nas crianças) não tem tido eficácia no tratamento do prurido de causa sistémica, sendo por vezes descrita melhoria dos sintomas com o aumento da dose<sup>4</sup>.

#### 5.2.1.2 Antihistamínicos H1 de 2ª geração

São mais selectivos para os receptores H1 pelo que o espectro de efeitos adversos é mais reduzido. Têm uma semi-vida longa e uma menor capacidade de passar a barreira hematoencefálica tendo menos efeitos sedativos<sup>4</sup>.

São exemplos a cetirizina, a desloratadina, a ebastina, a fenoxifenadina, a levocetirizina, a loratadina e a rupatadina.

O efeito terapêutico dos antihistamínicos H1 é especialmente eficaz no prurido provocado pela libertação de histamina na mastocitose cutânea e na urticária. Nestas patologias pode ser necessário quadruplicar a dose recomendada para que haja uma diminuição significativa do prurido<sup>4</sup>. Estudos mais recentes defendem que o aumento da dose actue não só por inibição dos receptores H1, mas também por inibição da desgranulação dos mastócitos<sup>10</sup>.

## Educação Médica Contínua

Os antihistamínicos recomendados para o tratamento do prurido crónico devem ser os de 2<sup>ª</sup> geração por terem menos efeitos adversos, no entanto os de 1<sup>ª</sup> geração podem ser uma boa opção se o prurido interfere com o sono<sup>38,39</sup>.

Os efeitos adversos descritos são: sedação, cefaleias, arritmias e hipotensão, sobretudo no doente idoso<sup>40</sup>.

### 5.2.2 Corticóides

Os corticóides diminuem o prurido associado às doenças cutâneas inflamatórias. São exemplos o tratamento do prurido da urticária que diminui cerca de 30 minutos após injeção endovenosa de corticóides, o mesmo acontece na dermite atópica, no penfigóide bolhoso, nas toxidermias, e no linfoma cutâneo de células T<sup>4</sup>.

O corticóide preconizado é a prednisolona oral (0,5 a 2mg/kg/dia). A dose deve ser diminuída gradualmente ao longo do tempo. Como principais efeitos adversos estão descritos: edema, hipertensão, fraqueza muscular, arritmia, síndrome de Cushing, miopatia, hiperglicemia, osteoporose, aumento do risco de infeções, hemorragia digestiva, dificuldade na cicatrização. Tendo em conta os efeitos adversos a terapia sistémica deve ser evitada, excepto em casos pontuais e por um curto espaço de tempo, nunca ultrapassando as duas semanas<sup>4,38</sup>.

### 5.2.3 Agonistas e antagonistas dos receptores opióides

A sensação de prurido pode resultar também da estimulação de receptores opióides  $\mu$  quer por administração de opióides, por exemplo, a morfina, quer pelos opióides endógenos. A inibição destes receptores leva a inibição do prurido. Já os receptores opióides  $\kappa$  quando estimulados diminuem a sensação de prurido.

#### 5.2.3.1 Nalmefeno, naloxona e naltrexona

São antagonistas dos receptores opióides  $\mu$ .

O nalmefeno (10mg 2x/dia) e a naltrexona (25 a 100mg 1x/dia) e a naloxona foram usadas no tratamento do prurido da dermite atópica, da urticária crónica, prurido aquagénico<sup>41</sup>, associado à colestase<sup>42-46</sup> e associado à insuficiência renal crónica<sup>47,48</sup> com melhoria do prurido<sup>4,26</sup>.

Como efeitos adversos podem causar hepatotoxicidade, mialgias, náuseas, vómitos, insónias, zumbidos, disforia e astenia<sup>3,19</sup>.

#### 5.2.3.2 Nalfurafina

É agonista dos receptores opióides  $\kappa$ . Eficaz no tratamento de prurido renal em doentes hemodializados

a nalfurafina, 5  $\mu$ g/dia durante 52 semanas, resultou em melhoria significativa do prurido em doentes hemodializados sem efeitos adversos significativos<sup>49,50</sup>. A diminuição dos sintomas de prurido foi significativa logo após 7 dias de tratamento nas doses 2,5 a 5 $\mu$ g<sup>51</sup>. É apenas comercializada no Japão<sup>3,4</sup>.

Os efeitos adversos relatados foram cefaleias, vertigem, insónias, náuseas e vómitos. Não houve reacções de abstinência após a paragem do medicamento<sup>50</sup>.

#### 5.2.3.3 Butorfanol

Tem a dupla acção de ser agonista dos receptores opióides  $\kappa$  e antagonista dos receptores opióides  $\mu$ . Está descrito no tratamento do prurido no linfoma, na cirrose biliar e associado à morfina<sup>3,19,51</sup>. A formulação é em spray nasal e a dose recomendada é 3 a 4mg/dia<sup>26</sup>. O alívio do prurido ocorre entre o primeiro e o quarto dia de aplicação<sup>38</sup>.

Como efeitos adversos estão descritos: náuseas, vómitos e raramente dependência.

#### 5.2.4 Gabapentina e Pregabalina

A gabapentina é um anti-epilético usado em neuropatias que resultem em dor ou prurido. O mecanismo de acção envolve a inibição da libertação de glutamato mas não está completamente conhecido<sup>4,10</sup>. O seu início de acção é demorado (10 a 14 dias)<sup>26</sup>. Actua na nevralgia após herpes zoster, prurido braquio-radial<sup>52,53</sup>, na notalgia parestésica<sup>54</sup> no prurido associado a linfoma cutâneo<sup>55</sup>, no prurido associado a queimaduras em crianças e no prurido da insuficiência renal administrada durante a diálise<sup>56,57</sup>. A dose recomendada é de 400 a 600mg 3x/dia<sup>26</sup>. A gabapentina não demonstrou eficácia na diminuição da frequência do prurido da colestase nem qualquer vantagem terapêutica em comparação com o placebo e pode agravar a colestase<sup>58,59</sup>.

A pregabalina é um similar da gabapentina mas com um início de acção mais rápido (5 a 7 dias). Foi inicialmente descrita no tratamento do prurido associado ao cetuximab, no prurido aquagénico<sup>4,26</sup> e mais recentemente no prurido associado à hemodiálise com eficácia semelhante à gabapentina<sup>60-62</sup>. A dose recomendada é de 75 a 150mg 3x/dia e a sua administração requer a monitorização dos níveis terapêuticos.

Podem causar sonolência, obstipação, fadiga, alterações da visão, ataxia e sensação de vertigem<sup>3,26</sup>.

#### 5.2.5 Antidepressivos

O estado emocional e os factores psicossomáticos influenciam o prurido e podem mesmo desencadeá-lo.

## Educação Médica Contínua

Além disso o prurido continuado durante semanas seguidas leva a stress psicológico e emocional<sup>4</sup>. Aproximadamente 10% dos doentes com prurido crónico têm síndromes depressivos associados. Os antidepressivos podem ter efeito terapêutico no tratamento do prurido pela sua acção serotoninérgica e/ou antihistaminérgica<sup>4</sup>.

### 5.2.5.1 Paroxetina e Sertralina

São inibidores selectivos da recaptação da serotonina.

A paroxetina (5 a 20mg de manhã) foi descrita no tratamento do prurido psicossomático, paraneoplásico e da policitemia vera<sup>4,10</sup>.

A sertralina (100mg/dia) tem efeito no tratamento do prurido da colestase e da insuficiência renal crónica<sup>63-65</sup>.

Como principais efeitos adversos estão descritos: perda de peso, ansiedade e irritabilidade, disfunção sexual, efeitos extrapiramidais e síndrome maligna dos neurolépticos. Podem ainda causar arritmia, sobretudo nos doentes idosos<sup>4</sup>. Interagem com os inibidores da monoamino oxidase e com bebidas alcoólicas<sup>26</sup>.

### 5.2.5.2 Mirtazapina

É considerada um antidepressivo tetracíclico com efeitos noradrenérgicos, serotoninérgicos e antihistaminérgicos que diminui a sensação de prurido a nível central quando utilizada em baixas doses (15 mg à noite) com melhoria do prurido da urticária crónica<sup>66</sup>, colestase, renal<sup>67</sup> e oncológico<sup>10,19,67</sup>.

Pode causar aumento de peso, hepatotoxicidade e ter efeito sedativo. Interage com os inibidores da monoaminaoxidase e com as benzodiazepinas<sup>26</sup>.

### 5.2.5.3 Doxepina

É um antidepressivo tricíclico com efeito antihistaminérgico (H1 e H2) e propriedades anticolinérgicas e serotoninérgicas. Deve-se iniciar com doses baixas (10mg) e ir aumentando gradualmente 10 mg de 3 em 3 noites<sup>38</sup>. Na dose 10 mg 2x/dia teve resultados satisfatórios no tratamento do prurido renal<sup>68</sup>. Na dose 25-50 mg 3x/dia diminui o prurido na urticária, na dermite atópica e no prurido do doente associado à infecção VIH<sup>4,26</sup>.

Pode causar sedação, cefaleias, xerostomia, arritmias e hipotensão. Pode interagir com os inibidores da monoaminaoxidase. A paragem abrupta pode levar a períodos de desorientação e confusão<sup>19</sup>.

### 5.2.6 Talidomida

Não está completamente esclarecido como é que

a talidomida actua no prurido e têm sido descritos vários mecanismos, entre os quais o efeito antagonista do TNF- $\alpha$ <sup>4,19</sup>.

Tem tido resultados na melhoria do prurido no prurigo nodularis, no prurido associado à doença renal crónica (50 a 300mg/dia)<sup>4,38,69</sup>, associado à infecção VIH<sup>70</sup> e pode ser uma opção no tratamento do prurido refractário associado a linfoma de Hodgkin<sup>71</sup>.

No entanto, os efeitos adversos da talidomida fazem com que a sua utilização seja evitada, nomeadamente a teratogénese e o risco de desenvolver neuropatia, este último aumentando significativamente quando são utilizadas doses superiores a 100mg/dia<sup>4</sup>.

### 5.2.7 Ciclosporina

É um imunomodulador que demonstrou resultados satisfatórios no tratamento dos casos graves de dermite atópica refractária à terapêutica de primeira linha (5 mg/Kg/dia)<sup>72,73</sup> e no prurigo nodularis<sup>4,38,74</sup>.

Os principais efeitos adversos são: depressão da medula óssea, hipertensão, nefrotoxicidade, diarreia, vômitos e dores articulares<sup>74</sup>. A tensão arterial e a função renal devem ser monitorizadas.

A ciclosporina pode ser prescrita nos casos graves de dermite atópica refractária à terapêutica de primeira linha<sup>72,73</sup>. A azatioprina pode ser uma alternativa à ciclosporina<sup>75</sup>.

### 5.2.8 Aprepitant

É um antagonista dos receptores da neuroquinina-1 que actua na diminuição do prurido por inibição da acção da substância P<sup>4</sup>.

A sua utilização foi descrita no tratamento do prurido oncológico, associado a linfoma cutâneo de células T e tem sido alargada a outras formas de prurido refractário nos doentes com dermite atópica e prurigo nodularis<sup>4,76</sup>. É administrado na dose de 80 mg/dia durante 3 a 13 dias (até efeito terapêutico). Um estudo que incluiu 20 doentes com prurido de diferentes etiologias revelou uma taxa de diminuição da sensação de prurido de 80%<sup>76</sup>. Pode provocar soluços, cefaleias, sensação de tonturas e sonolência<sup>76</sup>.

## 5.3 Fototerapia UV

Os parâmetros utilizados para o tratamento do prurido com fototerapia UV estão estabelecidos e são definidos como: UVB (290-320nm) e UVA (320-400nm). Estes comprimentos de onda podem ainda ser subdivididos em UVB de banda larga (290-320nm com pico nos 313nm), UVB de banda estreita (311nm), UVA

# Educação Médica Contínua

de banda larga (320-400nm com pico aos 355nm) e UVA1 (340-400nm com pico aos 365nm)<sup>4</sup>.

A terapia UV inibe a produção de mediadores pró-inflamatórios e induz a produção de factores immunossupressores. A luz UVB actua sobretudo sobre os queratinócitos e as células de Langerhans. A luz UVA1 atinge a derme e, deste modo, consegue actuar mais profundamente, nomeadamente na modulação dos linfócitos T, dos mastócitos e das células dendríticas, induzindo a sua apoptose<sup>4</sup>.

As doenças cutâneas inflamatórias têm boa resposta ao tratamento com luz UV.

São indicações comuns para tratamento do prurido com fototerapia UV<sup>4,16</sup> a dermite atópica, a psoríase, a mastocitose cutânea, a urticária crónica<sup>77</sup>, o linfoma cutâneo de células T<sup>78</sup>, o prurido associado à policitémia vera, à infecção VIH<sup>79</sup> e à doença renal crónica<sup>80,81</sup>.

Estudos relataram ainda que a terapia com PUVA (psoraleno e UVA) actua na diminuição do prurido nos doentes com linfoma cutâneo de células T e na dermite atópica<sup>82,83</sup>.

A fototerapia UVB de banda larga ou em combinação UVA/UVB é frequentemente eficaz no tratamento do prurido renal refractário. A fototerapia UVB de banda estreita teve resultados limitados<sup>84-86</sup>. No caso do prurido colestatítico refractário estão descritos resultados com fototerapia UVA, UVB<sup>87</sup>.

## 5.4 Terapia psicossomática

Para que o tratamento do prurido seja eficaz é muitas vezes necessário parar o ciclo vicioso de coçar. Um

exemplo típico do agravamento das lesões devido à coceira constante é o prurigo *nodularis*. A terapia comportamental pode ser considerada e dela fazem parte técnicas de relaxamento, técnicas de evicção do acto de coçar, estratégias para lidar com o agravamento do prurido, etc. A abordagem nestes casos deverá ser multidisciplinar e por vezes é necessária a utilização de psicofármacos numa fase inicial<sup>4</sup>.

## 6. DOENÇAS ASSOCIADAS A PRURIDO CRÓNICO

O prurido é um sintoma e são várias as doenças que podem estar associadas a prurido crónico. Cada doente deve ser considerado individualmente e o tratamento deve respeitar as recomendações terapêuticas específicas da doença que lhe está associada. Destacam-se algumas delas de acordo com a etiologia (Tabela 6).

## 7. CONCLUSÃO

O prurido crónico é um sintoma que pode afectar negativamente a qualidade de vida dos doentes e o seu tratamento requer uma compreensão das diferentes patologias que o podem causar. As diferentes abordagens terapêuticas dependem não só dos mecanismos subjacentes ao prurido como também da complacência dos doentes para aderirem à terapêutica. Mais estudos deverão ser realizados no sentido de compreender a sua fisiopatologia e tratamento.

Tabela 6 - Doenças associadas a prurido crónico.

DOENÇA	CLÍNICA	TRATAMENTO
Dermite Atópica <sup>83,88,89,90,91</sup>	Prurido surge de forma abrupta e causa necessidade vigorosa de coçar com agravamento do prurido e com consequentes escoriações. Padrão sazonal com agravamento no Inverno. Pode agravar com contacto com tecidos de lã, ingestão de bebidas alcoólicas ou comida picante. Associado a alterações do sono, cansaço e irritabilidade.	Identificar e eliminar factores desencadeantes e restaurar a barreira cutânea. Os emolientes são a terapêutica de base e nas crises associam-se os corticóides tópicos cuja acção pode ser potenciada pela aplicação de compressas húmidas. Os inibidores da calcineurina tópicos são usados como poupadores de corticóides ou como tratamento de manutenção. No tratamento sistémico da dermite atópica estão recomendados: Fototerapia, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetil, interferão gama, corticóides sistémicos em períodos curtos, antihistamínicos no período nocturno. O tratamento com biológicos está descrito (omalizumab, rituximab, infliximab) mas ainda não está recomendado.
Urticária <sup>92</sup>	Prurido intenso localizado às lesões. Associado a sensação de picada.	Antihistamínicos H1 de segunda geração são a primeira linha de tratamento, cuja dose pode ser aumentada até 4 vezes a dose normal preconizada (2ª linha de tratamento). Em terceira linha estão preconizados: ciclosporina A, omalizumab, montelucaste ou dapsona.

## Educação Médica Contínua

**Tabela 6 (Cont.) - Doenças associadas a prurido crónico.**

DOENÇA	CLÍNICA	TRATAMENTO
<b>Linfoma Cutâneo de Células T (LCCT)</b> <sup>93,94</sup>	Prurido generalizado e intenso. Agrava sobretudo nos estadios tardios sendo factor de mau prognóstico.	Os corticóides tópicos de alta potência são o tratamento preconizado nos estadios precoces do LCCT. Estes podem ser associados à aplicação de compressas húmidas e anti-histamínicos orais. A fototerapia é o tratamento considerado de segunda linha, sobretudo PUVA e UVB de banda estreita. A fototerapia pode ser associada a retinóides orais ou interferão alfa. Outras terapêuticas sistémicas têm sido descritas: Aprepitant, naltrexona, butorfanol, gabapentina, mirtazapina, talidomida, bexaroteno e rosiglitazona, metotrexato, alemtuzumab.
<b>Doença Renal Crónica</b> <sup>95-97</sup>	Prurido constante ou intermitente. Localizado mais frequentemente ao dorso ou generalizado. Ocorre em 20 a 50% dos doentes dialisados. A presença de lesões secundárias é frequente. Pode estar associado a anemia e a xerose cutânea.	Numa primeira abordagem está preconizado a melhoria da técnica dialítica e a correcção de alterações dos electrólitos e do hiperparatiroidismo. Se o prurido persiste são considerados: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tópicos: tacrolimus, emolientes com ácido gama linoleico, capsaïcina.</li> <li>• Sistémicos: naltrexona, nalfurafina, pentoxifilina, talidomida, gabapentina, carvão activado, ácidos gordos ómega 3</li> <li>• Fototerapia UVB, acupunctura no ponto Quchi (LI11), transplante renal</li> </ul> Outras terapêuticas descritas com efeito antiprurido: Pregabalina, amitriptilina, doxepina, mirtazapina, cromoglicato de sódio, granisetron, montelukast, nicergolina.
<b>Colestase</b> <sup>98-100</sup>	Prurido generalizado, migratório, de maior incidência nas palmas e plantas com ritmo circadiano associado a um agravamento vespertino. O acto de coçar não alivia pelo que lesões secundárias são menos frequentes. A falência hepática está associada a uma regressão completa do prurido.	Em primeira linha a colestiramina (4-16g/dia), em segunda linha a rifampicina (300-600mg/dia), a naltrexona (50mg/dia) e a sertralina (100mg/dia). Estão também descritos resultados com: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Naloxona, nalmefeno, fenobarbital, ácido ursodesoxicólico no prurido do 3º trimestre de gravidez</li> <li>• Fototerapia UVA, UVB; luz branca reflectida para os olhos; transplante hepático.</li> </ul>
<b>Prurido aquagénico</b> <sup>4,101,102</sup>	O prurido aquagénico ocorre espontaneamente ou pouco tempo após o contacto com água sem evidência de alterações cutâneas associadas. Pode preceder o diagnóstico de policitemia vera por vários anos e pode ainda estar associado a outras patologias como o carcinoma do colo do útero, a síndrome hipereosinofílica e a reacções adversas a fármacos.	No prurido aquagénico estão descritos casos com resposta terapêutica a: fototerapia UVB banda estreita e banda larga, PUVA, antihistamínicos, capsaïcina tópica, naltrexona, alcalinização do banho com bicarbonato de sódio, propranolol, paroxetina.
<b>Linfoma de Hodgkin</b> <sup>103-105</sup>	O prurido está presente em 25% dos doentes com linfoma de Hodgkin, localizado à área de drenagem dos gânglios afectados ou generalizado quando afecta os gânglios mediastínicos. Tem agravamento nocturno e está associado a pior prognóstico.	Está descrita a melhoria do prurido com o tratamento do linfoma. No tratamento do prurido: corticóides tópicos, mirtazapina e cimetidina. A talidomida pode ser uma opção no prurido refractário.



## Educação Médica Contínua

Tabela 6 (Cont.) - Doenças associadas a prurido crónico.

DOENÇA	CLÍNICA	TRATAMENTO
VIH <sup>106-109</sup>	O doente VIH tem uma maior predisposição para ter prurido pela alteração da imunidade e pela probabilidade de desenvolver doenças linfoproliferativas, ter outras infecções concomitantes ou desenvolver doenças dermatológicas pruriginosas. Deve-se excluir causa secundária do prurido.	O tratamento do VIH com antiretrovirais está associado a uma melhoria do prurido, excepto nos casos de agravamento por mecanismos de reconstituição imunológica, sobretudo quando existe patologia dermatológica como causa do prurido. São opções terapêuticas no prurido do HIV: antihistamínicos, corticóides tópicos, fototerapia e talidomida.
Nevralgia pós herpética <sup>110,111</sup>	Cerca de 50% dos doentes com reactivação da infecção por herpes zoster tem prurido concomitante, sobretudo se as lesões são na face, cabeça ou pescoço.	O tratamento do prurido está descrito com capsaicina tópica, anestésicos tópicos, antidepressivos e gabapentina.
Notalgia parestésica <sup>110,111</sup>	Prurido intenso da área correspondente aos dermatomas de T2 até T6 associado a mancha hiperpigmentada ou liquenificada. O prurido pode estar associado a dor ou parestesias. No doente jovem deve-se despistar a síndrome de Sipple.	O tratamento de primeira linha é a terapêutica tópica: capsaicina, corticóides ou anestésicos. Se o prurido for refractário: gabapentina, amitriptilina, acupunctura, bloqueio radicular com bupivacaína e exercícios para descompressão radicular.
Meralgia parestésica <sup>110-112</sup>	Prurido localizado na face externa da coxa por compressão do nervo femoral lateral pelo ligamento inguinal ou da compressão radicular de L1 a L4.	O tratamento preconizado é a descompressão do nervo.
Prurido braquio-radial <sup>110,111</sup>	O prurido localiza-se na face externa do braço, cotovelo e antebraço correspondentes ao dermatomo C6. Se bilateral deve-se suspeitar de tumor medular. Está muitas vezes associado a sensação de picada e a parestesias. Mais frequente em pessoas de fototipo baixo com história de exposição solar prolongada. O prurido melhora com o arrefecimento local por aplicação de gelo e agrava com a exposição solar.	Estão descritos resultados com capsaicina tópica, gabapentina, amitriptilina, acupunctura e injeção de toxina botulínica.

### REFERÊNCIAS

1. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical classification of itch: A position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 291-4.
2. Weisshaar E, Dalgard F. Epidemiology of itch: adding to the burden of skin morbidity. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(4):339-50.
3. Yosipovitch G, Bernhard JD. Clinical practice. Chronic pruritus. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1625-34.
4. Weisshaar E, Szepietowski JC, Darsow U, Misery L, Wallengren J, Mettang T, et al. European Guideline on Chronic Pruritus; *Acta Derm Venereol* 2012;92:563-81.
5. Ständer S, Schäfer I, Phan NQ, Blome C, Herberger K, Heigel H, et al. Prevalence of chronic pruritus in Germany: results of a cross-sectional study in a sample working population of 11,730. *Dermatology*. 2010;221(3):229-35.
6. Matteredne U, Apfelbacher CJ, Loerbroks A, Schwarzer T, Büttner M, Ofenloch R, et al. Prevalence, correlates and characteristics of chronic pruritus: a population-based cross-sectional study. *Acta Derm Venereol*. 2011 Oct;91(6):674-9.

## Educação Médica Contínua

7. Ikoma A, Cevikbas F, Kempkes C, Steinhoff M. Anatomy and neurophysiology of pruritus. *Semin Cutan Med Surg.* 2011;30(2):64-70.
8. Yosipovitch G, Papoiu A. Cutaneous Neurophysiology. In: Bologna JL, Schaffer JV, Jorizzo JL, editors. *Dermatology*, 3<sup>rd</sup> ed, London: Mosby; 2012. p99-125.
9. Davidson S, Giesler GJ. The multiple pathways for itch and their interactions with pain. *Trends Neurosci.* 2010;33(12):550-8.
10. Metz M, Ständer S. Chronic pruritus – pathogenesis, clinical aspects and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(11):1249-60.
11. Raap U, Ständer S, Metz M. Pathophysiology of itch and new treatments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011, 11:420-7.
12. Paus R, Schmelz M, Bíró T, Steinhoff M. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J Clin Invest.* 2006;116(5):1174-86.
13. Kuraishi Y. Potential new therapeutic targets for pathological pruritus. *Biol Pharm Bull.* 2013;36(8):1228-34.
14. Ikoma A. Updated neurophysiology of itch. *Biol Pharm Bull.* 2013;36(8):1235-40.
15. Cassano N, Tessari G, Vena GA, Girolomoni G. Chronic pruritus in the absence of specific skin disease: an update on pathophysiology, diagnosis, and therapy. *Am J Clin Dermatol.* 2010;1;11(6):399-411.
16. Grundmann S, Ständer S. Chronic pruritus: clinics and treatment. *Ann Dermatol.* 2011;23(1):1-11.
17. Misery L, Wallengren J, Weisshaar E, Zalewska A; French Psychodermatology Group. Validation of diagnosis criteria of functional itch disorder or psychogenic pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(5):503-4.
18. Ständer S, Augustin M, Reich A, Blome C, Ebata T, Phan NQ, Szepietowski JC. Pruritus Assessment in Clinical Trials: Consensus Recommendations from the International Forum for the Study of Itch (IFSI) Special Interest Group Scoring Itch in Clinical Trials. *Acta Derm Venereol.* 2013Apr29.
19. Greaves MW. Pruritus. In: Wolff, K, Goldsmith, L, Katz, S, Gilchrist, B, Paller, A, Leffell, D editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2011:p.902-11.
20. Lee JH, Lee SJ, Kim D, Bang D. The effect of wet-wrap dressing on epidermal barrier in patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(10):1360-8.
21. Foelster-Holst R, Nagel F, Zoellner P, Spaeth D. Efficacy of crisis intervention treatment with topical corticosteroid prednicarbat with and without partial wet-wrap dressing in atopic dermatitis. *Dermatology.* 2006;212(1):66-9.
22. Oranje AP, Devillers AC, Kunz B, Jones SL, DeRaeve L, Van Gysel D, et al. Treatment of patients with atopic dermatitis using wet-wrap dressings with diluted steroids and/or emollients. An expert panel's opinion and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(10):1277-86.
23. Al-Ghnam R, Short K, Pullen A, Fuller LC, Rennie JA, Leather AJ. 1% hydrocortisone ointment is an effective treatment of pruritus ani: a pilot randomized controlled crossover trial. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(12):1463-7.
24. Layton AM, Cotterill JA. Notalgia paraesthetica - report of three cases and their treatment. *Clin Exp Dermatol.* 1991;16(3):197-8.
25. Young TA, Patel TS, Camacho F, Clark A, Freedman BI, Kaur M, et al. A pramoxine-based anti-itch lotion is more effective than a control lotion for the treatment of uremic pruritus in adult hemodialysis patients. *J Dermatolog Treat.* 2009;20(2):76-81.
26. Cunha PR, Delfini Filho O. Pruritus: still a challenge. *Ann Bras Dermatol.* 2012;87(5):735-41.
27. Lysy J, Sistiery-Iltah M, Israelit Y, Shmueli A, Strauss-Liviatan N, Mindrul V, et al. Topical capsaicin - a novel and effective treatment for idiopathic intractable pruritus ani: a randomized, placebo controlled, crossover study. *Gut.* 2003;52(9):1323-6.
28. Webster LR, Nunez M, Tark MD, Dunteman ED, Lu B, Tobias JK, Vanhove GF. Tolerability of NGX-4010, a capsaicin 8% dermal patch, following pretreatment with lidocaine 2.5%/prilocaine 2.5% cream in patients with post-herpetic neuralgia. *BMC Anesthesiol.* 2011 Dec 19;11:25.
29. Metz M, Krause K, Maurer M, Magerl M. Treatment of nostalgia paraesthetica with an 8% capsaicin patch. *Br J Dermatol.* 2011;165(6):1359-61.
30. Knight TE, Hayashi T. Solar (brachioradial) pruritus-response to capsaicin cream. *Int J Dermatol.* 1994;33(3):206-9.
31. Breneman DL, Cardone JS, Blumsack RF, Lather RM, Searle EA, Pollack VE. Topical capsaicin for treatment of hemodialysis-related pruritus. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(1):91-4.
32. Tarng DC, Cho YL, Liu HN, Huang TP. Hemodialysis-related pruritus: a double-blind, placebo-controlled, crossover study of capsaicin 0.025% cream. *Nephron.* 1996;72(4):617-22.

## Educação Médica Contínua

33. Lotti T, Teofoli P, Tsampau D. Treatment of aquagenic pruritus with topical capsaicin cream. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(2 Pt 1):232-5.
34. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(1):73-82.
35. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2005;330(7490):516.
36. Bigliardi PL, Stammer H, Jost G, Ruffli T, Büchner S, Bigliardi-Qi M. Treatment of pruritus with topically applied opiate receptor antagonist. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(6):979-88.
37. Herzog JL, Solomon JA, Draelos Z, Fleischer A Jr, Stough D, Wolf DI, et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled crossover study to determine the anti-pruritic efficacy, safety and local dermal tolerability of a topical formulation (srd174 cream) of the long-acting opioid antagonist nalme-fene in subjects with atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(8):853-60.
38. Greaves MW. Pathogenesis and treatment of pruritus. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010;10(4):236-42.
39. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1999;135(12):1522-5.
40. Steinhoff M, Cevikbas F, Ikoma A, Berger TG. Pruritus: management algorithms and experimental therapies. *Semin Cutan Med Surg.* 2011;30(2):127-37.
41. Ingber S, Cohen PD. Successful treatment of refractory aquagenic pruritus with naltrexone. *J Cutan Med Surg.* 2005;9(5):215-6.
42. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL, Wells MC, Jones EA. Oral nalme-fene therapy reduces scratching activity due to the pruritus of cholestasis: a controlled study. *Am Acad Dermatol.* 1999 Sep;41(3 Pt 1):431-4.
43. Joshi GG, Thakur BS, Sircar S, Namdeo A, Jain AK. Role of intravenous naloxone in severe pruritus of acute cholestasis. *Indian J Gastroenterol.* 2009;28(5):180-2.
44. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL, Swain MG, Yurdaydin C, Turner ML, Schmitt JM, Walker EC, Jones EA. Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995;123(3):161-7.
45. Wolfhagen FH, Sternieri E, Hop WC, Vitale G, Bertolotti M, Van Buuren HR. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 1997;113(4):1264-9.
46. Terg R, Coronel E, Sordá J, Muñoz AE, Findor J. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatol.* 2002;37(6):717-22.
47. Peer G, Kivity S, Agami O, Fireman E, Silverberg D, Blum M, et al. Randomised crossover trial of naltrexone in uraemic pruritus. *Lancet.* 1996;348(9041):1552-4.
48. Pauli-Magnus C, Mikus G, Alschner DM, Kirschner T, Nagel W, Gugeler N, et al. Naltrexone does not relieve uremic pruritus: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(3):514-9.
49. Kumagai H, Ebata T, Takamori K, Miyasato K, Muramatsu T, Nakamoto H, et al. Efficacy and safety of a novel  $\kappa$ -agonist for managing intractable pruritus in dialysis patients. *Am J Nephrol.* 2012;36(2):175-83.
50. Wikström B, Gellert R, Ladefoged SD, Danda Y, Akai M, Ide K, et al. Kappa-opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(12):3742-7.
51. Phan NQ, Lotts T, Antal A, Bernhard JD, Ständer S. Systemic kappa opioid receptor agonists in the treatment of chronic pruritus: a literature review. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(5):555-60.
52. Yilmaz S, Ceyhan AM, Baysal Akkaya V. Brachioradial pruritus successfully treated with gabapentin. *J Dermatol.* 2010;37(7):662-5.
53. Kanitakis J. Brachioradial pruritus: report of a new case responding to gabapentin. *Eur J Dermatol.* 2006;16(3):311-2.
54. Loosemore MP, Bordeaux JS, Bernhard JD. Gabapentin treatment for nostalgia paresthetica, a common isolated peripheral sensory neuropathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(10):1440-1
55. Demierre MF, Taverna J. Mirtazapine and gabapentin for reducing pruritus in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Sep;55(3):543-4.
56. Gunal AI, Ozalp G, Yoldas TK, Gunal SY, Kirci-man E, Celiker H. Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized,

## Educação Médica Contínua

- placebo-controlled, double-blind trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(12):3137-9.
57. Manenti L, Vaglio A, Costantino E, Danisi D, Oliva B, Pini S, et al. Gabapentin in the treatment of uremic itch: an index case and a pilot evaluation. *J Nephrol*. 2005;18(1):86-91.
58. Bergasa NV, McGee M, Ginsburg IH, Engler D. Gabapentin in patients with the pruritus of cholestasis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2006;44(5):1317-23.
59. Richardson CE, Williams DW, Kingham JG. Gabapentin induced cholestasis. *BMJ*. 2002;21;325(7365):635.
60. Solak Y, Biyik Z, Atalay H, Gaipov A, Guney F, Turk S, et al. Pregabalin versus gabapentin in the treatment of neuropathic pruritus in maintenance haemodialysis patients: a prospective, crossover study. *Nephrology*. 2012;17(8):710-7.
61. Aperis G, Paliouras C, Zervos A, Arvanitis A, Alivannis P. The use of pregabalin in the treatment of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *J Ren Care*. 2010;36(4):180-5.
62. Rayner H, Baharani J, Smith S, Suresh V, Dasgupta I. Uraemic Pruritus: Relief of Itching by Gabapentin and Pregabalin. *Nephron Clin Pract*. 2013;122(3-4):75-79.
63. Shakiba M, Sanadgol H, Azmoude HR, Mashhadi MA, Sharifi H. Effect of Sertraline on Uremic Pruritus Improvement in ESRD Patients. *Int J Nephrol*. 2012; 2012: 363901.
64. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology*. 2007;45(3):666-74.
65. Browning J, Combes B, Mayo MJ. Long-term efficacy of sertraline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(12):2736-41.
66. Bigatà X, Sais G, Soler F. Severe chronic urticaria: response to mirtazapine. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(5):916-7.
67. Davis MP, Frandsen JL, Walsh D, Andresen S, Taylor S. Mirtazapine for pruritus. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25(3):288-91.
68. Pour-Reza-Gholi F, Nasrollahi A, Firouzan A, NasliEsfahani E, Farrokhi F. Low-dose doxepin for treatment of pruritus in patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis*. 2007;1(1):34-7.
69. Silva SR, Viana PC, Lugon NV, Hoette M, Ruzany F, Lugon JR. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial. *Nephron*. 1994;67(3):270-3.
70. Maurer T, Poncelet A, Berger T. Thalidomide treatment for prurigo nodularis in human immunodeficiency virus-infected subjects: efficacy and risk of neuropathy. *Arch Dermatol*. 2004;140(7):845-9.
71. Gonçalves F. Thalidomide for the control of severe paraneoplastic pruritus associated with Hodgkin's disease. *Am J Hosp Palliat Care*. 2010;27(7):486-7.
72. Wahlgren CF, Scheynius A, Hägermark O. Antipruritic effect of oral cyclosporine A in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1990;70(4):323-9.
73. Otsuka A, Tanioka M, Nakagawa Y, Honda T, Ikoma A, Miyachi Y, et al. Effects of cyclosporine on pruritus and serum IL-31 levels in patients with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2011;21(5):816-7.
74. Siepmann D, Luger TA, Ständer S. Antipruritic effect of cyclosporine microemulsion in prurigo nodularis: results of a case series. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(11):941-6.
75. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol*. 2002;147(2):324-30.
76. Ständer S, Siepmann D, Herrgott I, Sunderkötter C, Luger TA. Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: a novel antipruritic strategy. *PLoS One*. 2010;5(6):e10968.
77. Aydogan K, Karadogan SK, Tunali S, Saricaoglu H. Narrowband ultraviolet B (311 nm, TL01) phototherapy in chronic ordinary urticaria. *Int J Dermatol*. 2012;51(1):98-103.
78. Meyer N, Paul C, Misery L. Pruritus in cutaneous T-cell lymphomas: frequent, often severe and difficult to treat. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(1):12-7.
79. Lim HW, Vallurupalli S, Meola T, Soter NA. UVB phototherapy is an effective treatment for pruritus in patients infected with HIV. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(3Pt 1):414-7.
80. Hsu MM, Yang CC. Uraemic pruritus responsive to broadband ultraviolet (UV) B therapy does not readily respond to narrowband UVB therapy. *Br J Dermatol*. 2003;149(4):888-9.
81. Ko MJ, Yang JY, Wu HY, Hu FC, Chen SI, Tsai PJ, et al. Narrow band ultraviolet B phototherapy for patients with refractory uraemic pruritus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):633-9.
82. Hong J, Buddenkotte J, Berger TG, Steinhoff M. Management of itch in atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30(2):71-86.
83. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM,

## Educação Médica Contínua

- Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):327-49.
84. Laureano A, Pinto GM, Cardoso J. Fototerapia no prurido renal e no prurido associado à infecção pelo VIH. *Rev Soc Port Dermatol Venereol*. 2013; 71(1); 51-7.
85. Ko MJ, Yang JY, Wu HY, Hu FC, Chen SI, Tsai PJ, et al. Narrow band ultraviolet B phototherapy for patients with refractory uraemic pruritus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):633-9.
86. Hsu MM, Yang CC. Uraemic pruritus responsive to broadband ultraviolet (UV) B therapy does not readily respond to narrowband UVB therapy. *Br J Dermatol*. 2003;149(4):888-9.
87. Decock S, Roelandts R, Steenbergen WV, Laleman W, Cassiman D, Verslype C, et al. Cholestasis-induced pruritus treated with ultraviolet B phototherapy: an observational case series study. *J Hepatol*. 2012 ;57(3):637-41.
88. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338-51.
89. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116-32.
90. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(8):1045-60.
91. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al; Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(9):1176-93.
92. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868-87.
93. Ahern K, Gilmore ES, Poligone B. Pruritus in cutaneous T-cell lymphoma: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):760-8.
94. Misery L. Pruritus in Cutaneous T-Cell Lymphomas. In: Carstens E, Akiyama T, editors. *Itch: Mechanisms and Treatment*. Boca Raton (FL): CRC Press; 2014. Chapter 8.
95. Mettang T. Pruritus in Renal Disease. In: Carstens E, Akiyama T, editors. *Itch: Mechanisms and Treatment*. Boca Raton (FL): CRC Press; 2014. Chapter 5.
96. Kfoury LW, Jurdi MA. Uremic pruritus. *J Nephrol*. 2012;25(5):644-52.
97. Berger TG, Steinhoff M. Pruritus and renal failure. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30(2):99-100.
98. Beuers U, Boberg KM, Chapman RW, Chazouillères O, Invernizzi P, Jones DE et al. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51(2):237-67.
99. Bergasa NV. Pruritus of Cholestasis. In: Carstens E, Akiyama T, editors. *Itch: Mechanisms and Treatment*. Boca Raton (FL): CRC Press; 2014. Chapter 6.
100. Kremer AE, Oude Elferink RP, Beuers U. Pathophysiology and current management of pruritus in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35(2):89-97.
101. Steinman HK, Greaves MW. Aquagenic pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13(1):91-6.
102. Diehn F, Tefferi A. Pruritus in polycythaemia vera: prevalence, laboratory correlates and management. *Br J Haematol*. 2001;115(3):619-21.
103. Chiang HC, Huang V, Cornelius LA. Cancer and itch. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30(2):107-12.
104. Feiner AS, Mahmood T, Wallner SF. Prognostic importance of pruritus in Hodgkin's disease. *JAMA*. 1978;15;240(25):2738-40.
105. Aymard JP, Lederlin P, Witz F, Colomb JN, Herbeval R, Weber B. Cimetidine for pruritus in Hodgkin's disease. *Br Med J*. 1980;280(6208):151-2.
106. Milazzo F, Piconi S, Trabattoni D, Magni C, Coen M, Capetti A. Intractable pruritus in HIV infection: immunologic characterization. *Allergy*. 1999;54(3):266-72.
107. Singh F, Rudikoff D. HIV-associated pruritus: etiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(3):177-88.
108. Serling SL, Leslie K, Maurer T. Approach to pruritus in the adult HIV-positive patient. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30(2):101-6.
109. Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, Lee RB, Wagner KF. Pruritus in HIV-1 disease: therapy with drugs which may modulate the pattern of immune dysregulation. *Dermatology*. 1997;195(4):353-8.
110. Stumpf A, Ständer S. Neuropathic itch: diagnosis and management. *Dermatol Ther*. 2013;26(2):104-9.
111. Dhand A, Aminoff MJ. The neurology of itch. *Brain*. 2014;137(Pt 2):313-22.
112. Cheatham SW, Kolber MJ, Salamh PA. Meralgia paresthetica: a review of the literature. *Int J Sports Phys Ther*. 2013; 8(6):883-93.



### VERIFIQUE O QUE APRENDEU

1. O prurido crónico define-se por prurido com uma duração superior a quatro semanas.
2. A transmissão do prurido para o corno posterior da medula faz-se por fibras  $\alpha$  não mielinizadas.
3. O prurido pode ser classificado quanto à etiologia em seis categorias: dermatológico, sistémico, neurológico, somatoforme, misto e de origem indeterminada.
4. As lesões cutâneas observadas num doente com prurido crónico podem ser primárias ou secundárias.
5. A presença do sinal da borboleta sugere uma etiologia dermatológica para o prurido.
6. Os antagonistas dos receptores opióides  $k$ , como a nalfurafina, estão associados a um alívio do prurido da doença renal crónica.
7. No tratamento do prurido com capsaisina tópica o agravamento da sintomatologia associado a uma sensação de queimadura é indicação de falha terapêutica.
8. Fazem parte das medidas gerais no tratamento do prurido a aplicação de emolientes, uso de roupa de algodão e a evicção e coçar e de contactar com alérgenos.
9. Os corticoides tópicos estão recomendados em todos os tipos de prurido.
10. Os antihistamínicos H1 são o tratamento de primeira linha do prurido na urticária.
11. A mirtazapina é um antidepressivo tricíclico que tem acção a nível central no tratamento do prurido.
12. O aprepitant é um antagonista dos receptores da neuroquinina-1 cuja acção antipruriginosa está recomendada como tratamento de primeira linha no prurido associado ao linfoma cutâneo de células T.
13. A fototerapia pode ser considerada válida no tratamento do prurido relacionado com doenças inflamatórias cutâneas e doenças sistémicas como a colestase e a insuficiência renal.
14. Um dos pontos importantes no tratamento do prurido crónico associado a factores psicossomáticos é parar o ciclo vicioso de coçar. Para tal uma abordagem multidisciplinar é fundamental.



desconfortos  
cutâneos

vermelhidões  
da pele do bebé

pele  
gretada

descamação  
localizada

**LA ROCHE-POSAY**  
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

NOVO

## CICAPLAST BAUME B5

Com água termal de La Roche-Posay

BÁLSAMO REPARADOR APAZIGUANTE

### 1 EFICÁCIA REPARADORA

**[MADECASSOSIDE]**

Acelera a reparação epidérmica

**[COBRE + ZINCO]**

Agentes purificantes

**[MANTEIGA DE CAREI + GLICERINA]**

Relipidante e hidratante

### 2 EFICÁCIA APAZIGUANTE

**[PANTENOL 5%]**

Apazigua intensamente as sensações de desconforto

TESTADO SOB CONTROLO DERMATOLÓGICO E PEDIÁTRICO  
BEBÉS, CRIANÇAS, ADULTOS  
SEM LANOLINA, SEM PERFUME, SEM PARABENOS  
NÃO OLEOSO, NÃO COLANTE, SEM MARCAS BRANCAS

**LA ROCHE-POSAY**  
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

**CICAPLAST BAUME B5**

Avec de l'eau thermale de La Roche-Posay

BAUME REPARATEUR APAISANT

PANTHENOL + MADECASSOSIDE

AGENTS ANTIBACTERIENS / ANTIBACTERIAL AGENTS

SOOTHING REPAIRING BALM

## SARCOMA DE KAPOSI - REVISÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA

Cristina Resende<sup>1</sup>, T. Azevedo<sup>2</sup>, A. Henriques<sup>3</sup>, Z. Calima<sup>3</sup>, P. Oliveira<sup>4</sup>, E. Vale<sup>5</sup>, I. Viana<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Hospital de Braga, Portugal

<sup>2</sup>Interna do Internato Complementar de Doenças Infecciosas/Resident Infectious Diseases, Hospital Egas Moniz, Lisboa, Portugal

<sup>3</sup>Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Hospital de Maputo, Moçambique

<sup>4</sup>Bioestatístico/Biostatistic, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal

<sup>5</sup>Directora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head of Department of Dermatology and Venereology, Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa, Portugal

<sup>6</sup>Directora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head of Department of Dermatology and Venereology, Hospital Egas Moniz, Lisboa, Portugal

**RESUMO – Introdução:** O Sarcoma de Kaposi (SK) é uma afecção sistémica, cuja natureza neoplásica ou reactiva é controversa, que parece ter como origem a célula endotelial linfática e tem como agente etiológico o vírus herpes humano tipo 8 (HHV8). Existem 4 subtipos clínicos: clássico, epidémico, endémico e iatrogénico. **Objectivos, material e métodos:** Revisão retrospectiva dos processos clínicos e preparações histológicas dos casos de SK diagnosticados entre Janeiro de 2001 e Dezembro de 2013, nos departamentos de Dermatopatologia do Hospital Egas Moniz e Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa e avaliar diferenças entre os vários tipos. **Resultados:** Incluiu-se um total de 91 doentes, dos quais 67,0% correspondiam a SK clássico; 30,8% a SK epidémico; 1,1% a SK endémico e 1,1% a SK iatrogénico. Verificou-se que 85,7% dos doentes eram do sexo masculino e 14,3% do sexo feminino, sendo que este predomínio ocorreu em todas as variantes. A média de idades dos doentes com SK epidémico foi inferior ao SK clássico (37,3 vs 70,0 anos,  $p < 0.001$ ). Os membros inferiores foram a localização preferencial de todas as variantes (74,2%). Histologicamente, nos doentes com SK clássico, verificou-se um predomínio do estágio nódulo (62,3%), enquanto no SK epidémico o estágio mais comum foi placa (46,4%), sendo esta diferença quase estatisticamente significativa ( $p = 0,057$ ). Não se observaram diferenças nos vários estádios histológicos nos diferentes subtipos clínicos. **Conclusões:** As diferenças observadas no SK epidémico parecem relacionar-se mais com alterações subtis, inerentes a lesões precoces, em vez de diferenças únicas desta variante, o que está de acordo com a literatura.

**PALAVRAS-CHAVE** – Sarcoma de Kaposi, classificação; Sarcoma de Kaposi, histologia.

## KAPOSI'S SARCOMA - A CLINICOPATHOLOGICAL REVIEW

**ABSTRACT – Introduction:** Kaposi's sarcoma (KS) is a systemic disease, whose neoplastic or reactive nature is controversial and its etiologic agent is human herpes virus type 8 (HHV-8). There are 4 clinical subtypes: classical, epidemic, endemic and iatrogenic. **Material and methods:** A retrospective review of clinical records and histological preparations of KS cases, diagnosed between January 2001 and December 2013 at the Dermatopathology Department of Hospital Egas Moniz and Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa was made and we assessed differences between the various types. **Results:** Ninety-one cases were diagnosed, 67.0% of classic KS, 30.8% of epidemic KS; 1.1% of endemic KS and 1.1% of iatrogenic KS. It was found that 85.7% of patients were male and 14.3% were female, and this dominance occurred in all variants. The average age of patients with epidemic KS was lower than the classic variant (37.3 vs 70.0 years,  $p < 0.001$ ). The lower limbs were the preferred location for all variants (74.2%). Histologically, in patients with classic KS, there was a predominance of the nodule stage (62.3%), while in epidemic KS, plaque was the most common stage

## Artigo Original

(46.4 %) and this difference being almost statistically significant ( $p = 0.057$ ). No differences were observed in the various histological stages between classic and epidemic SK. **Conclusions:** The observed differences in epidemic KS seem to relate more with subtle changes inherent to early lesions rather than only differences of this variant, which is in agreement with the literature.

**KEY-WORDS** – Sarcoma, Kaposi, classification; Sarcoma, Kaposi, anatomy and histology.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*No sponsorship or scholarship granted.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Julho/July 2014; Aceite/Accepted – Agosto/August 2014

### Correspondência:

Dr<sup>a</sup>. Cristina Resende

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de Braga

Sete Fontes - São Victor

4710-243 Braga, Portugal

### INTRODUÇÃO

O Sarcoma de Kaposi (SK) é uma afecção multifocal, sistémica, localizada preferencialmente na pele, com baixo grau de malignidade, cuja natureza neoplásica ou reativa é ainda controversa, que parece ter como origem a célula endotelial linfática<sup>1,2</sup>. Foi descrito inicialmente em 1872 por *Moritz Kaposi*. Existem 4 subtipos clínicos: clássico, epidémico, endémico e iatrogénico e todos têm como agente etiológico o vírus herpes humano tipo 8 (HHV8)<sup>1-4</sup>.

Na variante clássica, o SK é uma neoplasia rara, que geralmente afecta doentes com mais de 50 anos de idade, com um predomínio no sexo masculino<sup>1,5,6</sup>.

Nos anos recentes, com o advento da SIDA, o SK epidémico tem emergido como uma consideração diagnóstica frequente<sup>6,7</sup>. Este grupo de doentes está em risco de uma forma agressiva, frequentemente letal de SK e ocorre sobretudo no sexo masculino, frequentemente em adultos jovens<sup>6-8</sup>. Em contraste com o SK clássico, as lesões são frequentemente distribuídas na metade superior do tronco e há frequentemente atingimento das mucosas e atingimento generalizado do tegumento cutâneo<sup>6</sup>. Sabe-se actualmente que a

coinfecção VIH e HHV8 determina o aparecimento de factores angiogénicos, tais como interleucinas 1 e 6, factor de estimulação dos macrófagos, factor de crescimento dos fibroblastos, oncostatina M, fator de necrose tumoral e proteína-*tat* do VIH, presumivelmente relacionados com o aparecimento da SK<sup>1,3,7</sup>.

Na África equatorial, em contraste com a Europa, o SK endémico é uma neoplasia comum, existindo um predomínio no sexo masculino<sup>6</sup>.

A variante iatrogénica do SK ocorre em doentes que receberam agentes imunossupressores subsequentes a um transplante de órgão<sup>6</sup>, sendo que as lesões podem regredir com a suspensão ou redução da imunossupressão<sup>6</sup>. A incidência de SK nessas populações é baixa e é estimado em 0,4% nos doentes transplantados reiais<sup>6</sup>.

A expressão clínica da doença, nos vários tipos clínicos, revela acentuado polimorfismo e grande variabilidade clínico-evolutiva<sup>1</sup>. As lesões cutâneas tipicamente desenvolvem-se em estádios/fases, incluindo manchas, placas ou nódulos, que correspondem às fases histológicas de mancha, placa e nódulo, respectivamente<sup>1,6,7</sup>.

A fase histológica de mancha é muitas vezes de difícil diagnóstico numa fase inicial, pois as alterações

histológicas são muito subtis e podem apenas ser demonstradas depois da observação histológica de múltiplos níveis de secção<sup>6</sup>. É caracterizada pela presença de fendas na derme superior e pelo sinal do promontório (os anexos e os vasos pré-existentes fazem protusão nos vasos sanguíneos recém-formados)<sup>2,8</sup>. Este sinal não é patognomónico do SK, pois também tem sido descrito em outras lesões vasculares, incluindo tumores vasculares benignos e angiossarcomas<sup>2,8</sup>.

A fase histológica de placa é caracterizado por uma proliferação mais celular que o estágio mancha, que envolve a derme profunda e por vezes o tecido celular subcutâneo<sup>4,6</sup>.

A fase histológica de nódulo é caracterizada pela proliferação de células fusiformes na derme e extravasão abundante de eritrócitos<sup>2,6,8</sup>. Os glóbulos hialinos são predominantemente presentes na variante nodular, localizando-se entre as células fusiformes ou intracelularmente, representando provavelmente eritrócitos degenerados<sup>8</sup>. Os glóbulos hialinos são PAS positivos e diastase resistentes<sup>8</sup>. Embora a presença de glóbulos hialinos represente um critério diagnóstico útil, os glóbulos hialinos não são necessários, nem suficientes para o diagnóstico, pois podem ser vistos noutros processos neoplásicos e inflamatórios, com abundante extravasão de eritrócitos, tais como nos angiossarcomas, granulomas piogénicos e tecido de granulação inflamatório<sup>6</sup>. A actividade mitótica e o pleomorfismo celular são mais proeminentes no estágio nódulo<sup>8</sup>.

Estão descritas raras variantes histológicas de SK, nomeadamente: SK linfangioma-like, SK glomerulóide, SK anaplásico, SK telangiectásico e SK equimótico<sup>9,10</sup>.

### OBJECTIVOS DO ESTUDO

Fazer a análise clínico-patológica dos casos de SK diagnosticados nos departamentos de Dermatopatologia do Hospital Egas Moniz e do Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa num período de 13 anos e avaliar eventuais diferenças entre os vários tipos.

### MATERIAL E MÉTODOS

Revisão retrospectiva dos processos clínicos e preparações histológicas dos casos de SK diagnosticados entre Janeiro de 2001 e Dezembro de 2013, tendo em conta a apresentação clínica e achados histológicos.

A análise estatística dos dados foi realizada através do *software* SPSS versão 21. As relações entre as variáveis foram consideradas estatisticamente significativas se  $p < 0,05$ .

Foram estudados dados clínicos (idade, sexo, localização, diagnóstico clínico e tipo clínico) e dados histológicos (alterações da epiderme, presença de fendas, sinal do promontório, extravasão de eritrócitos, glóbulos hialinos, depósitos de hemossiderina, infiltrado inflamatório linfo-plasmocitário, pleomorfismo e mitoses, imunohistoquímica, fase histológica e variante histológica).

### RESULTADOS

#### Clínica

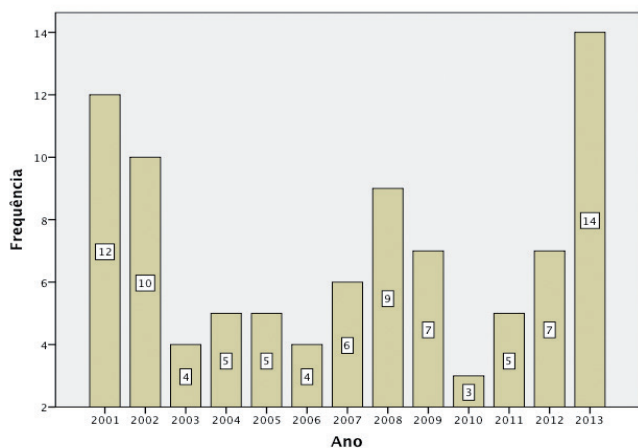
Foram incluídos no estudo 91 doentes (85 doentes de raça caucasiana e 6 doentes de raça negra), com diagnóstico de SK, dos quais 67,0% correspondiam a SK clássico; 30,8% a SK epidémico; 1,1% a SK endémico e 1,1% a SK iatrogénico (Fig. 1). Ao longo do tempo, observaram-se pequenas oscilações no número total de casos de SK diagnosticados, sem significado estatístico, variando entre 3 a 14 casos. O número máximo de casos de SK foi observado em 2013 (Gráfico 1).



**Fig 1** - Tipos clínicos de SK: A-SK clássico, fase de placa; B- SK epidémico, com atingimento da mucosa oral; C-SK epidémico, fase de mancha; D- SK endémico, fase de nódulo.



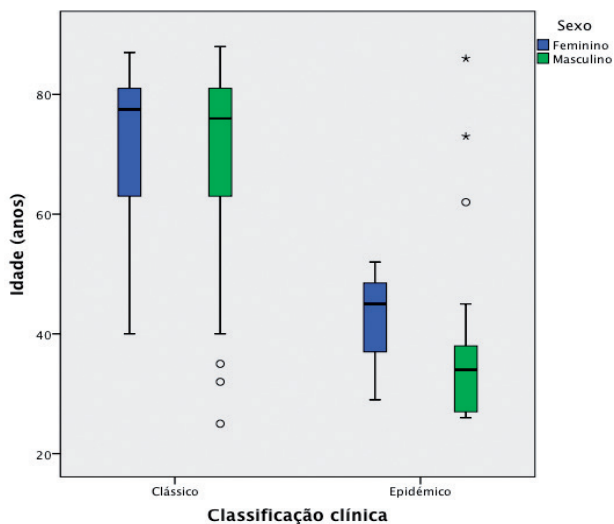
# Artigo Original



**Graf. 1** - Distribuição do SK ao longo dos anos.

Dos 91 doentes estudados, 78 (85,7%) pertenciam ao sexo masculino e 13 (14,3%) ao feminino. A idade média de todos os casos na data de diagnóstico foi de 59,8 anos, variando entre os 25 e os 88 anos. A idade média dos doentes com SK clássico foi de 70,0 anos e idade média dos doentes com SK epidémico foi de 37,3 anos e esta diferença foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (Gráfico 2).

Não existiram diferenças estatisticamente significativas entre a localização de SK nos doentes com SK clássico e epidémico. Os membros inferiores



**Graf. 2** - Box plots mostram a distribuição de idades dos doentes do sexo feminino e masculino, em função do tipo clínico (clássico ou epidémico).

corresponderam à localização mais frequente (66 casos, correspondendo a 74,2% dos doentes) no SK clássico e epidémico.

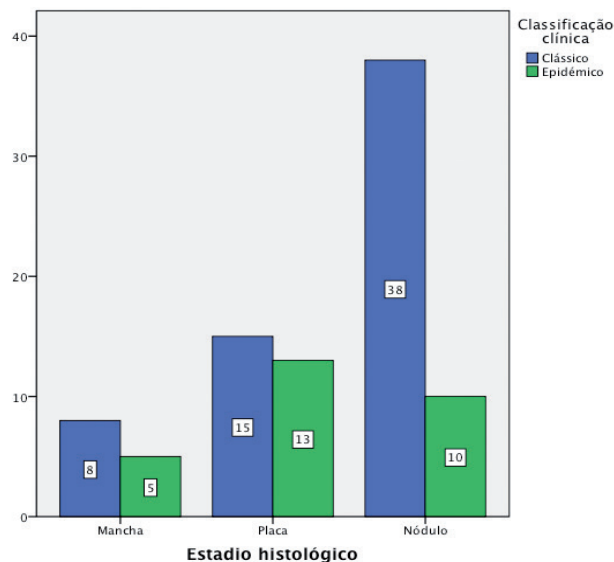
O envolvimento da mucosa oral e generalizado ocorreu exclusivamente nos doentes com SK epidémico.

No que diz respeito ao diagnóstico clínico a hipótese de SK foi colocada em 76,4% dos casos. As restantes hipóteses clínicas mais colocadas foram: granuloma piogénico (7,9%), melanoma maligno (4,5%) e angioma (3,4%).

## Histologia

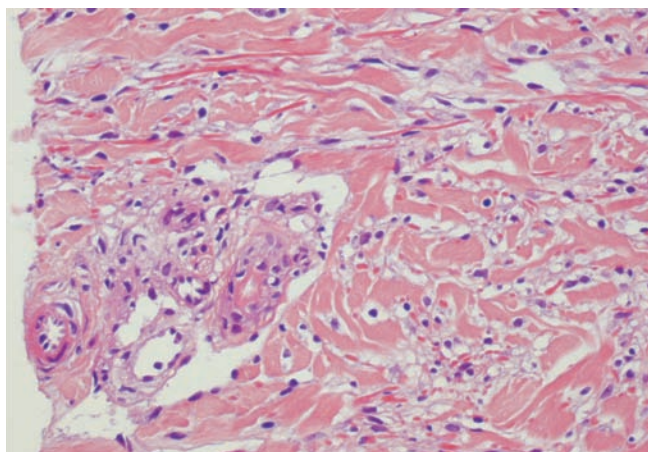
Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os aspectos histológicos de cada variante histológica nos vários tipos clínicos de SK.

Relativamente às alterações da epiderme observou-se a presença de uma colarete de epiderme em 33 doentes (66,7% dos casos) na fase nódulo. A ulceração também ocorreu exclusivamente no estágio nódulo em 4 doentes (8,3% dos casos).

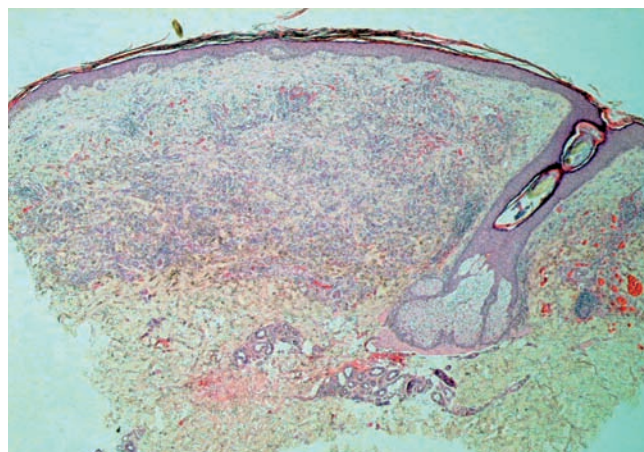


**Graf. 3** - Fase histológica em função do tipo clínico de SK.

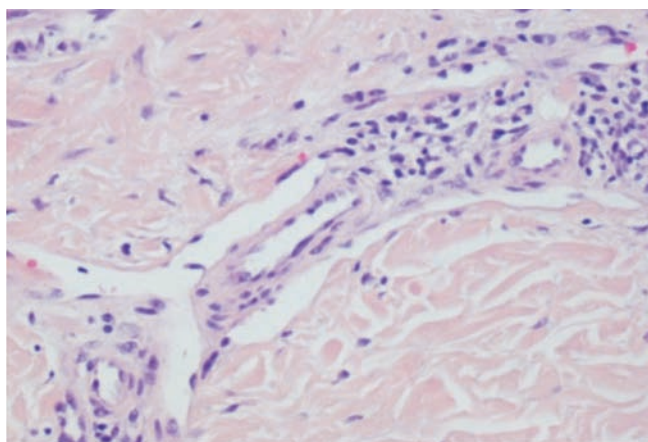
A fase mancha (Gráfico 3, Fig. 2) correspondeu a 14 (15,4%) doentes, a fase placa (Gráfico 3, Fig. 3) ocorreu em 29 doentes (35,8% dos casos) e observaram-se 48 nódulos (52,7%) (Gráfico 3, Fig. 4). O sinal do promontório foi observado em 14 (100%) manchas; 25 (86,2%) placas e 6 (12,5%) nódulos. As



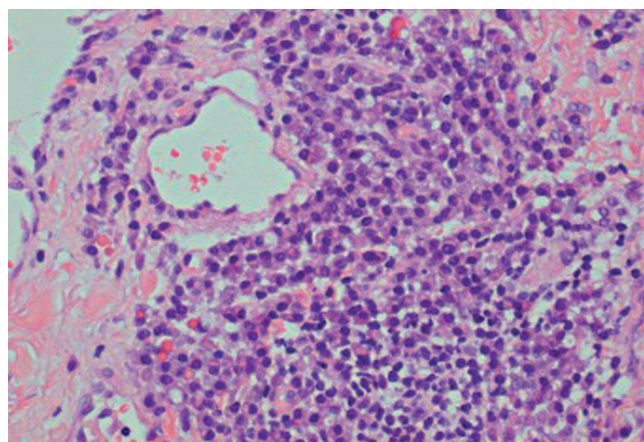
**Fig 2A** - Fase histológica de mancha. Fendas na derme e sinal do promontório.



**Fig 3A** - Fase histológica de placa. Proliferação mais celular que a fase de mancha.



**Fig 2B** - Fase histológica de mancha. Sinal do promontório em maior ampliação.

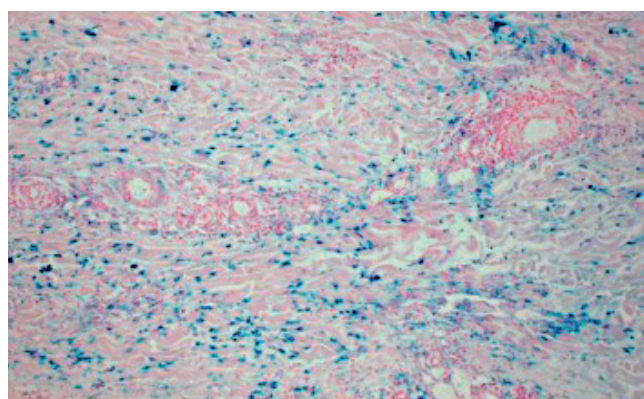


**Fig 3B** - Fase histológica de placa. Infiltrado linfo-plasmocitário.

fendas foram observadas em 14 (100%) manchas; 29(100%) placas e 0% dos nódulos.

Os depósitos de hemossiderina localizaram-se em 14 (48,3%) placas, 11 (78,6%) manchas e 13 (27,1%) nódulos (Fig. 3C). A presença de infiltrado inflamatório linfo-plasmocitário observou-se em 12 (92,3%) manchas; 25 (89,3%) placas e 43 (89,6%) nódulos.

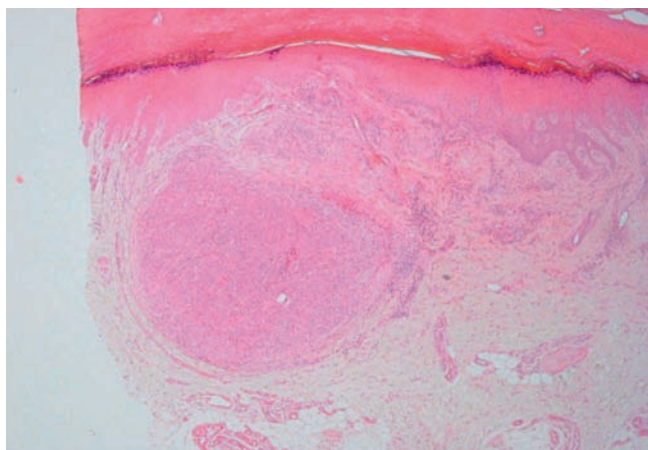
A extravasão de eritrócitos abundante ocorreu em 48 (100%) dos nódulos, em 26 (92,9%) das placas e em 12 (85,7%) das manchas. A presença de glóbulos hialinos observou-se em 39 nódulos (91,3%), em 3 placas (10,3%) e em 1 (7,7%) manchas. As mitoses ocorreram exclusivamente no estágio nódulo em 42 casos (87,5%). O pleomorfismo também ocorreu exclusivamente no estágio nódulo em 39 casos (81,2%).



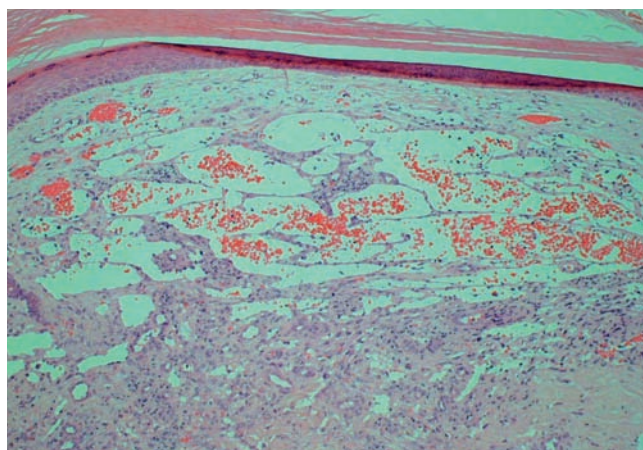
**Fig 3C** - Fase histológica de placa. Presença de depósitos de hemossiderina, que foram evidenciados pela coloração de PERLS.



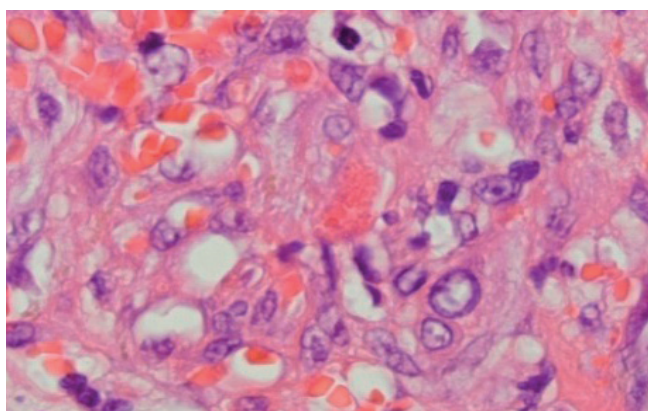
## Artigo Original



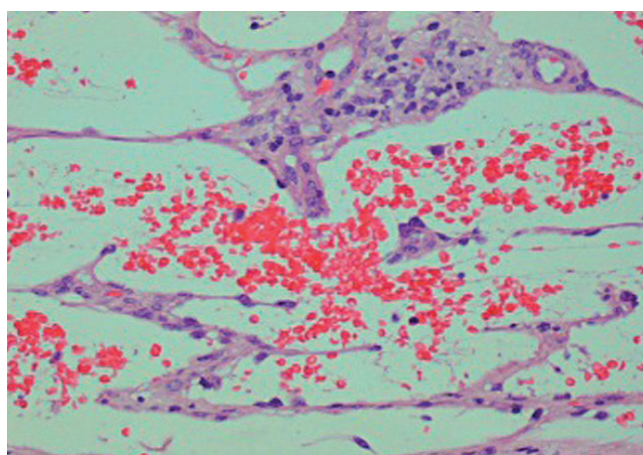
**Fig 4A** - Estádio histológico de nódulo.



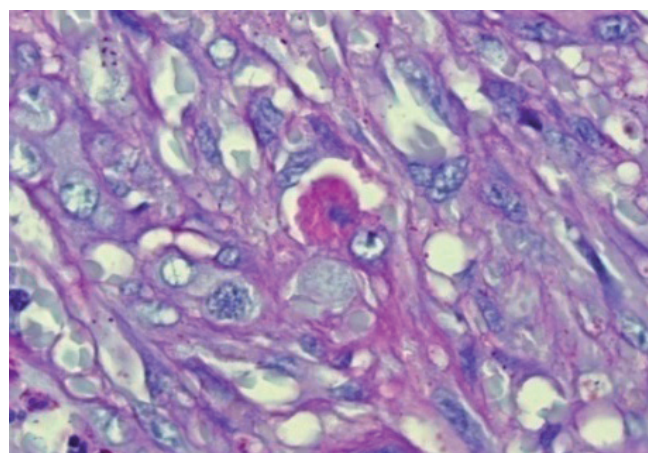
**Fig 5A** - Variante histológica de SK.



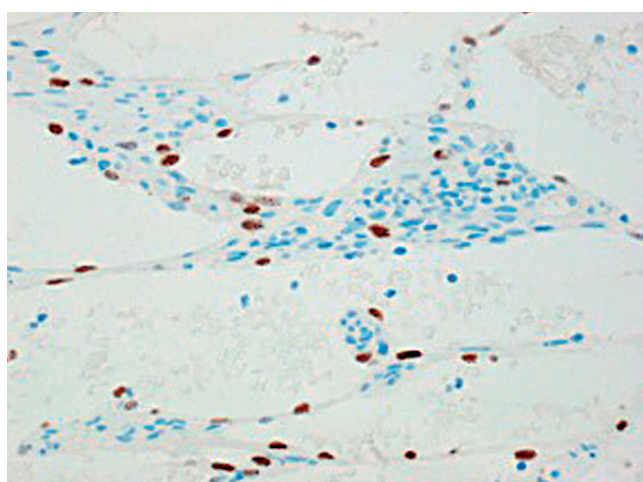
**Fig 4B** - Estádio histológico de nódulo. Proliferação de células fusiformes na derme e extravasão abundante de eritrócitos e glóbulos hialinos.



**Fig 5B** - Variante histológica de SK: SK linfangioma-like.

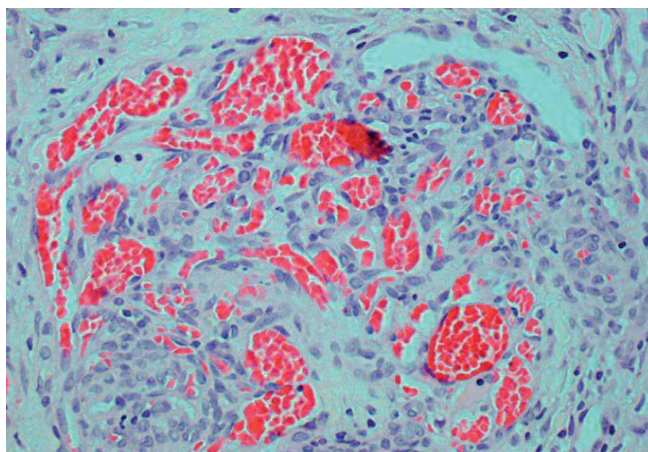


**Fig 4C** - Estádio histológico de nódulo. Os glóbulos hialinos são evidenciados pela coloração PAS.



**Fig 5C** - Variante histológica de SK: marcação HHV8+.





**Fig 6** - Variante histológica de SK: SK glomerulóide.

Relativamente às variantes histológicas obtiveram-se dois casos de SK linfangioma-like e 1 caso de SK glomerulóide (Fig. 5 e 6).

No que diz respeito à imunohistoquímica até 2009 utilizava-se sobretudo o CD34 (25 casos) e o CD31 (11 casos), sendo que a partir de 2009 se começou a usar o anticorpo anti-HHV8 (em 32 casos) (Fig. 7).

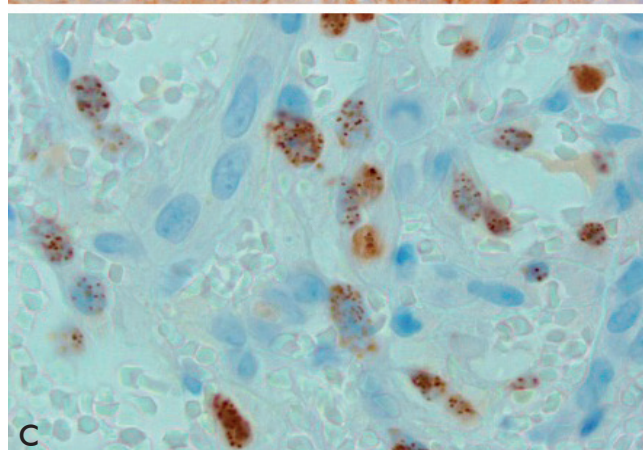
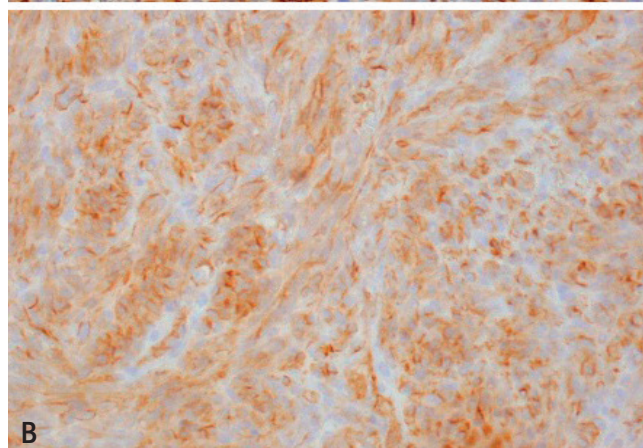
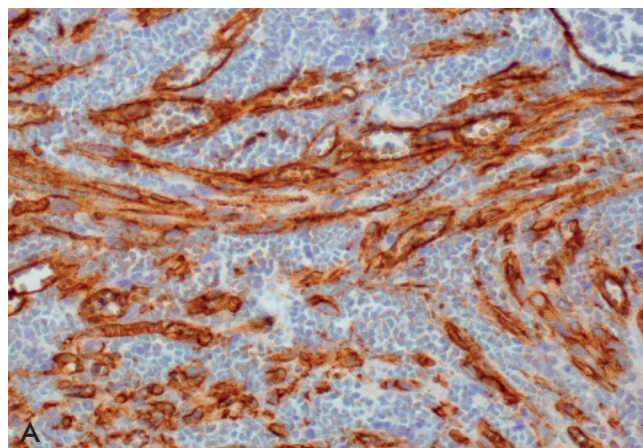
Nos doentes com SK do tipo clássico, o nódulo foi o principal estágio histológico, observando-se em 38 casos (62,3%), seguido da placa, observada em 15 casos (24,6%) e a mancha foi observada histologicamente em 8 casos (13,1%). No SK epidémico, a placa foi o principal estágio histológico, observando-se 13 placas (46,4%), 10 nódulos (35,7%) e 5 manchas (17,9%). Esta diferença de subtipos histológicos entre SK variante clássica e epidémica foi quase estatisticamente significativa ( $p = 0,057$ ).

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Observou-se no nosso estudo um aumento do número de casos de SK nestes últimos dois anos, o que pode estar relacionado com a mudança para o Hospital Egas Moniz, um hospital com uma população de doentes diferentes do Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica.

A média de idades dos doentes com SK epidémico foi inferior ao SK clássico. A histopatologia não variou com o tipo de SK, mas sim com o estágio/fase da lesão.

As diferenças observadas no SK epidémico parecem relacionar-se mais com alterações subtis, inerentes a lesões precoces, em vez de diferenças únicas desta



**Fig 7** - Imunohistoquímica no diagnóstico de SK- A: CD34+; B: CD31+ e C: HHV8+ (marcação intranuclear e granular).

variante. Estes três achados, estão de acordo com os descritos na literatura.

O SK apresenta-se como um desafio diagnóstico para o dermatologista e dermatopatologista,

## Artigo Original

principalmente na fase inicial de mancha, sendo essencial para o diagnóstico a correlação clínico-patológica. Desde 2009 a imunohistoquímica com o anticorpo anti-HHV8 adquiriu relevância para o diagnóstico (sensibilidade 99% e especificidade 100%).

### **Agradecimentos**

Médicos do Serviço de Dermatologia e Doenças Infecciosas do Hospital Egas Moniz, do Hospital da Guarda, do Hospital de Portimão, do Hospital de Faro e de Caxias.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Schwartz RA, Micali G, Nasca MR, Scuderi L. Kaposi Sarcoma: A continuing conundrum. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(2):179-206.
2. Radu O, Pantanowitz L. Kaposi sarcoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2013; 137(2):289-94.
3. Esteves TC, Moura C, Rafael M, Sachse MF, Rosa JC, Rafael A, et al. Estudo epidemiológico dos doentes com Sarcoma de Kaposi. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 2010; 68 (3): 373-9.
4. Dittmer DP, Damania B. Kaposi sarcoma associated herpesvirus pathogenesis (KSHV)-an update. *Curr Opin Virol.* 2013; 3(3):238-44.
5. Satter EK. Kaposi sarcoma. *Cutis.* 2013;91(3):120, 123-4.
6. Chor PJ, Santa Cruz DJ. Kaposi's sarcoma. A clinicopathologic review and differential diagnosis. *J Cutan Pathol.* 1992; 19(1):6-20.
7. Daly, ML, Fogo A, McDonald C, Morris-Jones R. Kaposi sarcoma: no longer an AIDS-defining illness? A retrospective study of Kaposi sarcoma cases with CD4 counts above 300/mm<sup>3</sup> at presentation. *Clin Exp Dermatol.* 2014; 39: 7-12.
8. Calonje E, Brenn T, Lazar A, Mckee P. Kaposi's sarcoma. *In: Calonje E, Brenn T, Lazar A, Mckee P, editors: Mckee's Pathology of the Skin with clinical correlations.* Amsterdam: Elsevier Saunders; 2012. p.1729-1734.
9. O'Donnell PJ, Pantanowitz L, Grayson W. Unique histologic variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Am J Dermatopathol.* 2010; 32(3): 244-50.
10. Grayson W, Pantanowitz L. Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Diagn Pathol.* 2008; 25;3:31.



PROTECÇÃO MUITO ELEVADA  
DAS PELES SENSÍVEIS



A Skin Cancer Foundation recomenda estes produtos como protectores UV eficazes

# Avène 50+

Os produtos Solares Avène 50+ foram reformulados para proporcionarem uma tripla protecção UVB-UVA eficaz, graças a uma associação exclusiva de ingredientes activos, fruto da Investigação Pierre Fabre:

- Um novo complexo fotoprotector, eficaz e estável ao longo do tempo,
- O Pré-tocoferil, poderoso anti-oxidante, precursor da vitamina E anti-radicalar,
- A Água termal d'Avène, com propriedades suavizantes e dessensibilizantes. As suas novas texturas, incolores na aplicação, são rapidamente absorvidas.

NOVAS FÓRMULAS

TOQUE SECO

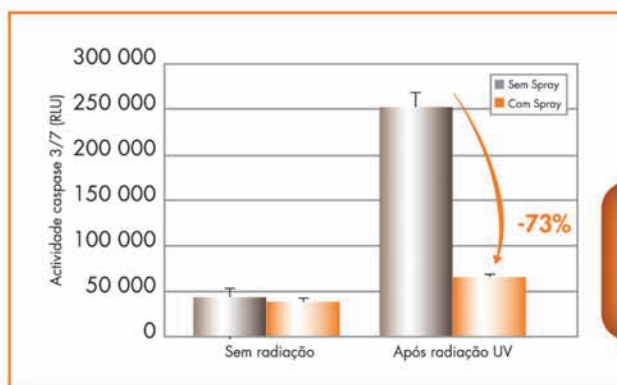


- Fotoestáveis
- Resistentes à água
- Sem parabenos

## Protecção eficaz contra os raios UV\*

Estudos farmacológicos demonstraram que as novas fórmulas solares Avène 50+ protegem eficazmente a pele contra os efeitos nefastos da radiação solar

- Diminuição da citotoxicidade - Teste da viabilidade celular MTT (Méthyl Thiazol Tétrazolium)
- Redução da apoptose celular - Dosagem de caspase-3
- Diminuição das lesões do ADN - Dímeros de pirimidina



AVALIAÇÃO  
DA APOPTOSE  
CELULAR

Redução  
da apoptose  
celular

Dosagem de caspase-3

\*Protecção celular demonstrada "in vitro" em epiderme reconstituída. Centro de Investigação e Desenvolvimento Pierre Fabre.



**PELES SUJEITAS A PRURIDO\*  
PELES DE TENDÊNCIA ATÓPICA**

# XeraCalm A.D

*Uma nova geração  
de emolientes  
Acalma a sensação  
de prurido\**

**I-modulia®**  
INOVAÇÃO

## *Fórmulas eficazes e seguras para um benefício global.*

A gama de emolientes XeraCalm A.D é formulada com o complexo I-modulia®, ativo biotecnológico inovador, fruto de 12 anos de pesquisa. Acalma a sensação de prurido, bem como a reactividade excessiva da pele, re-equilibrando o seu sistema de defesa. Graças a uma associação única de activos, XeraCalm A.D permite benefícios rápidos: diminuição significativa da sensação de prurido, associada à restauração da função barreira epidérmica.

### *Estudo clínico internacional*

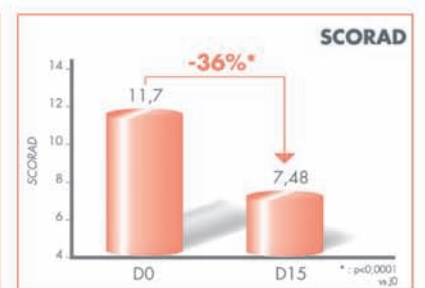
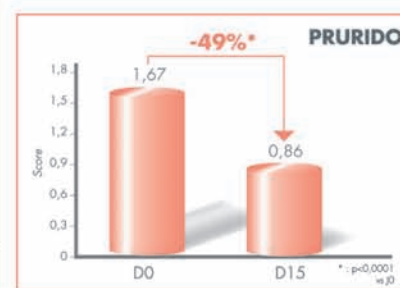
*Itália - Roménia*

*(Investigador principal: Pr Patrizii)*

- 55 crianças, entre 1 - 4 anos
- Sinais de dermatite atópica ligeira a moderada ( SCORAD < 20 )
- 2 aplicações / dia de Bálamo emoliente XeraCalm A.D. durante 15 dias

\* Ligado à *secura cutânea*

### **Diminuição significativa dos critérios clínicos a D15**





## EFICÁCIA E SEGURANÇA DE MEBUTATO DE INGENOL NO TRATAMENTO DA QUERATOSE ACTÍNICA – REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

João Costa, MD, PhD<sup>1,2</sup>; Rita Sousa, PharmD<sup>1</sup>; Joana Alarcão PharmD<sup>1</sup>; António Vaz-Carneiro, MD, PhD<sup>1</sup>, FACP; Paulo Filipe, MD, PhD<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa

<sup>2</sup>Unidade de Farmacologia Clínica. Instituto de Medicina Molecular. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa

<sup>3</sup>Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar Lisboa Norte e Unidade de Investigação em Dermatologia. Instituto de Medicina Molecular. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa, Portugal

**RESUMO – Introdução:** A queratose actínica é a lesão pré-maligna mais frequente. A abordagem terapêutica dos doentes com múltiplas lesões envolve terapêuticas de campo. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e segurança de mebutato de ingenol, um novo medicamento destinado à terapêutica tópica de campo. **Desenho:** Revisão sistemática e meta-análise dos ensaios clínicos controlados e aleatorizados (RCTs). **Fontes bibliográficas:** Medline e Cochrane Library (junho 2014). **Seleção dos estudos:** A seleção e avaliação dos RCTs foram feitas de forma independente. **Análise quantitativa:** Meta-análise de efeitos aleatórios. A heterogeneidade foi avaliada com o teste  $I^2$ . **Resultados:** Foram incluídos 6 ensaios ( $n=1.492$ ) versus placebo. Mebutato de ingenol esteve associado a uma possibilidade de um doente ter remoção completa das lesões 17 (IC95%: 9 a 31;  $I^2=0\%$ ) e 8,5 (IC95%: 5 a 15;  $I^2=0\%$ ) vezes superior, comparativamente ao placebo, no rosto/couro cabeludo e no tronco/extremidades, respetivamente. A incidência de eventos adversos relacionados com o tratamento foi superior no grupo mebutato de ingenol (+23%, IC95%: 11 a 35%), sem diferenças entre grupos na taxa de abandono por eventos adversos. **Conclusões:** Mebutato de ingenol é eficaz no tratamento da queratose actínica. Comparativamente às restantes terapêuticas de campo disponíveis em Portugal, o seu valor terapêutico advém do favorável perfil de segurança e tolerabilidade, da simplicidade e curta duração do esquema terapêutico e da possibilidade de tratar de forma diferenciada as lesões de acordo com a localização anatómica (individualização da terapêutica). Estudos futuros deveriam comparar diretamente as diferentes opções terapêuticas e avaliar a efetividade das mesmas no mundo real.

**PALAVRAS-CHAVE** – Diterpenes; Queratose actínica; Ensaios clínicos controlados e aleatorizado; Meta-análise.

## EFFICACY AND SAFETY OF INGENOL MEBUTATE IN THE TREATMENT OF ACTINIC KERATOSIS – A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

**ABSTRACT – Introduction:** Actinic keratosis is the most common premalignant lesion. The therapeutic approach to patients with multiple lesions involves field-directed treatment. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of ingenol mebutato, a new drug treatment for topical field-directed treatment of actinic keratosis. **Design:** Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) trials. **Data sources:** Medline and Cochrane Library (June 2014). **Study selection:** Two reviewers independently searched for studies and retrieved their characteristics and data estimates. **Data synthesis:** Random-effects meta-analysis. Heterogeneity was assessed with the  $I^2$  test. **Results:** Six trials ( $n = 1,492$ ) versus placebo were included. The odds of a patient experiencing complete removal of the lesions was 17 (95%CI: 9 to 31,  $I^2 = 0\%$ ) and 8.5 (95% CI: 5 to 15,  $I^2 = 0\%$ ) times higher, compared to placebo, in the face/scalp and trunk/extremities, respectively. The incidence of adverse events related to treatment was higher in the group of mebutato ingenol (+23%, 95%CI: 11 to 35%), with no differences between groups in the discontinuation rate due to adverse events. **Conclusions:**

## Artigo Original

*Mebutato de ingenol is efficacious in the treatment of actinic keratosis. Compared to other field-directed treatments available in Portugal, its therapeutic value comes from the favourable safety profile and tolerability, simplicity and short duration of the treatment regimen and the possibility of different treatment to injuries according to anatomical location (individualization of therapy). Future studies should directly compare the different therapeutic options and evaluate the effectiveness of the same in the real world.*

**KEY-WORDS** – Diterpenes; Keratosis, actinic; Meta-analysis; Randomized controlled trials.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*No sponsorship or scholarship granted.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

**Este trabalho foi realizado em estrita adesão ao PRISMA<sup>+</sup>.**

**Financiamento:** Este trabalho foi realizado com o apoio da LEO Farmacêuticos Lda. através da atribuição de um unrestricted grant ao CEMBE. A LEO Farmacêuticos não participou ou interveio, direta ou indiretamente, em nenhuma das etapas do projeto, incluindo na análise e interpretação dos resultados ou na redação final do trabalho.

Recebido/Received - Agosto/August 2014; Aceite/Accepted – Outubro/October 2014

### Correspondência:

Dr. João Costa

Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência (CEMBE)

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Av. Prof. Egas Moniz

1649-208 Lisboa, Portugal

Tel: (351) 217 940 424

Email: jncosta@medicina.ulisboa.pt

### INTRODUÇÃO

A ceratose actínica ou queratose actínica (QA) resulta da acção da radiação solar sobre a epiderme, o que se traduz por displasia dos ceratinócitos que a compõem, e à qual se associam também alterações degenerativas dérmicas, em particular elastose actínica. A QA é considerada uma dermatose pré-cancerosa pela capacidade de transformação em carcinoma espinocelular (CE). Por via de regra múltiplas, as ceratoses actínicas começam a surgir na idade média da vida em indivíduos de pele clara (fototipos baixos) que, por razões

profissionais e/ou por lazer, se expõem frequentemente ao sol. São pouco comuns em indivíduos de pele escura. As lesões de QA localizam-se nas áreas expostas à radiação solar – predominam na face, calva, pavilhões auriculares, antebraços e dorso das mãos, em pele por via de regra com sinais de foto-envelhecimento<sup>1</sup>.

A importância desta doença reside na impossibilidade de se prever a evolução de uma lesão típica de QA, já que esta pode regredir, persistir ou progredir para CE. Apesar de uma única lesão de QA ter um risco anual de progressão reduzido (0,025-16%/ano),<sup>2</sup> a maioria dos doentes com pele lesada pela exposição

\* Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (<http://www.prisma-statement.org/>).

solar crónica têm muitas lesões, o que aumenta o risco de doença invasiva. Um doente com 7-8 lesões de QA tem um risco potencial de doença invasiva entre 6,1% a 10,2% em 10 anos,<sup>3</sup> sendo que o período de progressão de uma lesão primária até carcinoma invasivo é de, aproximadamente, dois anos<sup>4</sup>.

Este risco de progressão para lesão maligna tem inclusivamente levado alguns autores a sugerirem uma nova nomenclatura para a QA, como neoplasia intraepidérmica queratinocítica<sup>5</sup> ou CE *in situ*<sup>6</sup>. De facto, o único método definitivo para distinguir lesões de QA e CE microinvasivo é através da avaliação histológica. Não existem indicadores clinicamente fiáveis para distinguir entre estas duas entidades, representando por isso a QA um importante problema de saúde. A progressão para CE acarreta uma maior morbidade e um elevado consumo de recursos de saúde, aspetos que, associados ao facto de se tratar de uma doença com elevada prevalência, justificam o elevado impacto social da QA<sup>7</sup>.

Estima-se que na Europa existam mais de 130 milhões de pessoas afetadas, sendo a prevalência variável entre países<sup>8</sup> de acordo com a latitude e índice de exposição solar. O único estudo realizado em Portugal e publicado analisou os dados obtidos por questionário de 1.037 indivíduos de uma região do norte do país, em 1994. Os casos índice foram avaliados por dermatologistas tendo sido reportada uma prevalência de QA de 9,6%, maior nos homens ( $p < 0,05$ ) e que aumentou de modo linear com a idade. Da população observada com idade  $\geq 60$  anos, 30,6% tinha QA, ou seja 3 vezes mais que a população com idade entre os 50 e os 60 anos (10,9%)<sup>9</sup>.

Em relação às opções terapêuticas, as normas de orientação clínica (NOCs) internacionais não são consensuais quanto ao tratamento de todas as lesões de QA. Segundo as *guidelines* da *British Association of Dermatologists 2007*,<sup>10</sup> não existe evidência sólida para justificar o tratamento de todas as lesões de forma a prevenir a sua evolução para CE, devendo o tratamento ser considerado de forma individual. Por outro lado, as *guidelines* do *European Dermatology Forum 2010*<sup>11</sup> e da *European Skin Academy 2008*<sup>12</sup> recomendam que todas as lesões sejam tratadas, uma vez que é impossível prever de forma segura quais as lesões que irão progredir para carcinoma. Em geral, as opções terapêuticas para a QA podem-se sistematizar em terapêuticas direcionadas às lesões, incluindo procedimentos ablativos (cirurgia, laser, curetagem, criocirurgia), e terapêuticas de campo (5-fluorouracilo, diclofenac 3% e imiquimod). A terapia fotodinâmica é considerada pela *European Skin Academy* como sendo uma terapêutica de campo,

pese embora seja uma terapêutica que pode ser utilizada para lesões individuais. A vantagem da terapêutica de campo em relação aos procedimentos ablativos é que permite tratar não só as lesões clinicamente visíveis, como também o tecido displásico adjacente, estando associado a menores recorrências e prolongando o período de remissão, para além do potencial impacto na prevenção do desenvolvimento de CE invasivo<sup>12</sup>.

Recentemente, passou a estar disponível uma nova opção terapêutica para a queratose actínica, o mebutato de ingenol. Trata-se de um novo medicamento, com um novo mecanismo de ação (antibiótico e quimioterápico), disponível em gel de 150  $\mu\text{g/g}$  (0,015%) e de 500  $\mu\text{g/g}$  (0,05%). A dose de 150  $\mu\text{g/g}$  está indicada para o tratamento de QA na face e couro cabeludo, devendo ser aplicado um tubo de gel uma vez por dia na área afetada durante 3 dias consecutivos. A dose de 500  $\mu\text{g/g}$  está indicada para o tratamento de QA no tronco e extremidades e deve ser aplicado um tubo de gel uma vez por dia na área afetada durante 2 dias consecutivos<sup>13</sup>.

Neste contexto, é relevante avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do mebutato de ingenol no tratamento cutâneo da QA, que constitui o objetivo deste trabalho.

### MÉTODOS

Esta revisão sistemática e meta-análise seguiu as recomendações internacionais para a realização e apresentação de resultados deste tipo de estudos<sup>14</sup>.

#### **Crítérios de elegibilidade dos estudos**

Ensaio clínico aleatorizados (RCTs), paralelos, em dupla-ocultação, que comparassem mebutato de ingenol vs. placebo e/ou comparador ativo nas doses recomendadas em doentes com QA e que avaliassem a eficácia em termos da taxa de remoção completa das lesões. Não foram incluídos estudos que avaliaram combinações de estratégias terapêuticas, como por exemplo associações ou tratamento sequencial.

#### **Estratégia de pesquisa dos estudos**

Foram pesquisadas as bases de dados *Medline* e *Cochrane Library* até junho de 2014 (Anexo I), assim como os principais sites de registo de ensaios clínicos (<http://clinicaltrials.gov/>, <http://www.controlled-trials.com/>, <http://apps.who.int/trialsearch/> e <http://www.centerwatch.com/>). Adicionalmente, os autores contactaram o titular de autorização de introdução no mercado (*LEO Pharma*) de



## Artigo Original

Picato® a solicitar o acesso aos *final clinical reports* de todos os estudos do programa de desenvolvimento clínico do mebutato de ingenol. Foi ainda consultado o *European Public Assessment Report* (EPAR) do Picato®, assim como as listagens de referências dos artigos selecionados e das revisões da literatura.

### Seleção e avaliação dos estudos e extração dos dados

A aplicação dos critérios de elegibilidade aos resultados da pesquisa bibliográfica, a avaliação dos estudos e a extração dos dados para análise foi feita de forma independente por 2 autores, tendo sido utilizado o consenso em caso de discordância. Foi utilizada uma folha sistemática para recolha dos dados. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi feita com base na *Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias*<sup>15</sup>.

### Análise quantitativa (meta-análise)

O *outcome* primário de eficácia foi a taxa de remoção completa das lesões (proporção de doentes sem lesões clinicamente visíveis de QA na área de tratamento selecionada ao dia 57). O *outcome* primário de segurança e tolerabilidade foram a incidência de eventos adversos (EA) relacionados com o tratamento e a taxa de abandonos por EA, respetivamente. Os *outcomes* secundários incluíram a taxa de remoção parcial das lesões (proporção de doentes com uma redução  $\geq 75\%$  no número de lesões de QA), a variação percentual do número de lesões de QA entre a *baseline* e o dia 57, a satisfação global com o tratamento, a incidência de EA graves e a incidência de perturbações gerais e alterações no local de administração relacionadas com o tratamento.

A meta-análise foi realizada com o *software* Revman 5.2<sup>16</sup> para estimar os resultados agregados e respetivos intervalos de confiança (IC) de 95%. Os resultados das variáveis dicotómicas de eficácia são apresentados como medidas de efeito relativo (*Odds Ratio*: OR, ou razão de possibilidades) e como medidas de efeito absoluto (*Diferença de Risco*: DR). Foram incluídos para análise os resultados de eficácia dos estudos ao 57º dia de tratamento, uma vez que todos os estudos incluídos avaliaram o *outcome* primário de eficácia nessa altura (considerado o último valor disponível). Os resultados das variáveis contínuas de eficácia são apresentados como diferença média (MD). Os resultados de tolerabilidade e segurança são apresentados como DR. Os resultados para as variáveis dicotómicas de eficácia e tolerabilidade/segurança foram também estimados através dos indicadores NNT/NNH (*Number Needed to Treat/Harm*), respetivamente, com base na estimativa

encontrada na meta-análise para a DR. Foi considerada para análise os resultados dos *outcomes* de eficácia para a população em intenção de tratar (todos os doentes aleatorizados) e os resultados dos *outcomes* de segurança para a população de segurança (todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma aplicação da medicação em estudo e que tiveram pelo menos uma avaliação de segurança após a *baseline*).

A heterogeneidade entre os resultados dos diferentes estudos foi avaliada<sup>17</sup> com o teste  $I^2$ . Considera-se existir uma significativa heterogeneidade quando  $I^2 > 50\%$ . O  $I^2$  é uma medida da percentagem da variação global entre os estudos que é devida à heterogeneidade.

Para as variáveis dicotómicas, a estimativa global do efeito foi ajustada pelo método de *Mantel-Haenszel*. Para as variáveis contínuas, a estimativa global do efeito foi ajustada pelo método do inverso da variância. Para todos os *outcomes*, a estimativa global do efeito foi efetuada por defeito pelo método de *DerSimonian (random effect method)*,<sup>18</sup> independentemente da presença ou não de heterogeneidade.

Foram realizadas duas comparações, de acordo com as doses e indicação de mebutato de ingenol: 0,015% para a face e couro cabeludo e 0,05% para o tronco e extremidades.

## RESULTADOS

### Resultados da pesquisa e descrição dos estudos

A Figura 1 mostra o fluxograma com os resultados da estratégia de pesquisa. Os autores tiveram acesso aos *final clinical reports* dos estudos do programa de desenvolvimento clínico do mebutato de ingenol em que foram avaliados 2.405 doentes, dos quais 1.700 foram tratados com mebutato de ingenol (Fig. 2). Foram identificados 18 ensaios e 3 extensões de *follow-up* para avaliar a segurança. Com base nos critérios de elegibilidade, incluímos para análise 6 destes RCTs (2 ensaios de fase II: PEP005-006 e PEP005-015, e 4 ensaios de fase III: PEP005-016, PEP005-025, PEP005-014 e PEP005-028). Foram excluídos os ensaios que avaliaram a farmacocinética, os ensaios de fase I e os ensaios não aleatorizados, não controlados e sem ocultação, assim como um ensaio que avaliou o tratamento sequencial com crioterapia e mebutato de ingenol em doentes com QA na face e couro cabeludo<sup>19</sup>.

Todos os 6 ensaios incluídos são multicêntricos, aleatorizados, paralelos, duplamente cegos e controlados com veículo (em tudo semelhante ao gel de mebutato

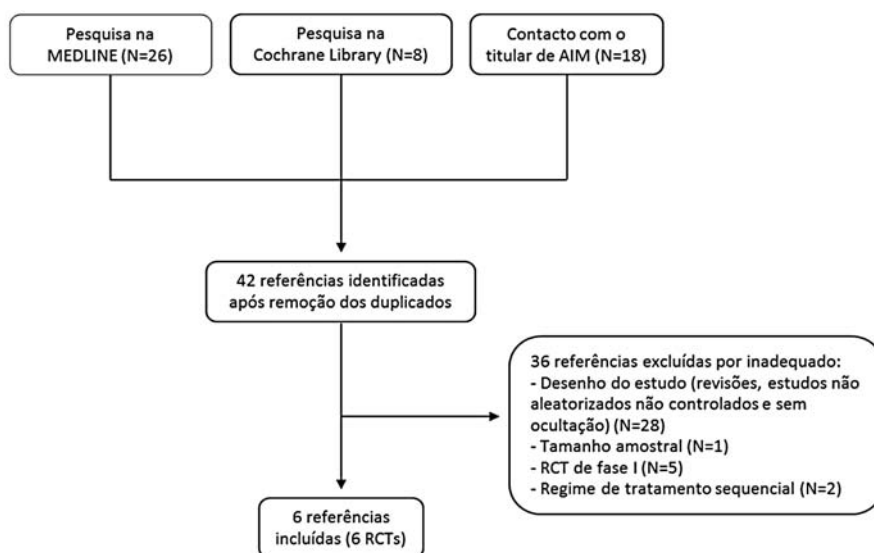


Fig 1 - Fluxograma dos resultados da pesquisa bibliográfica.

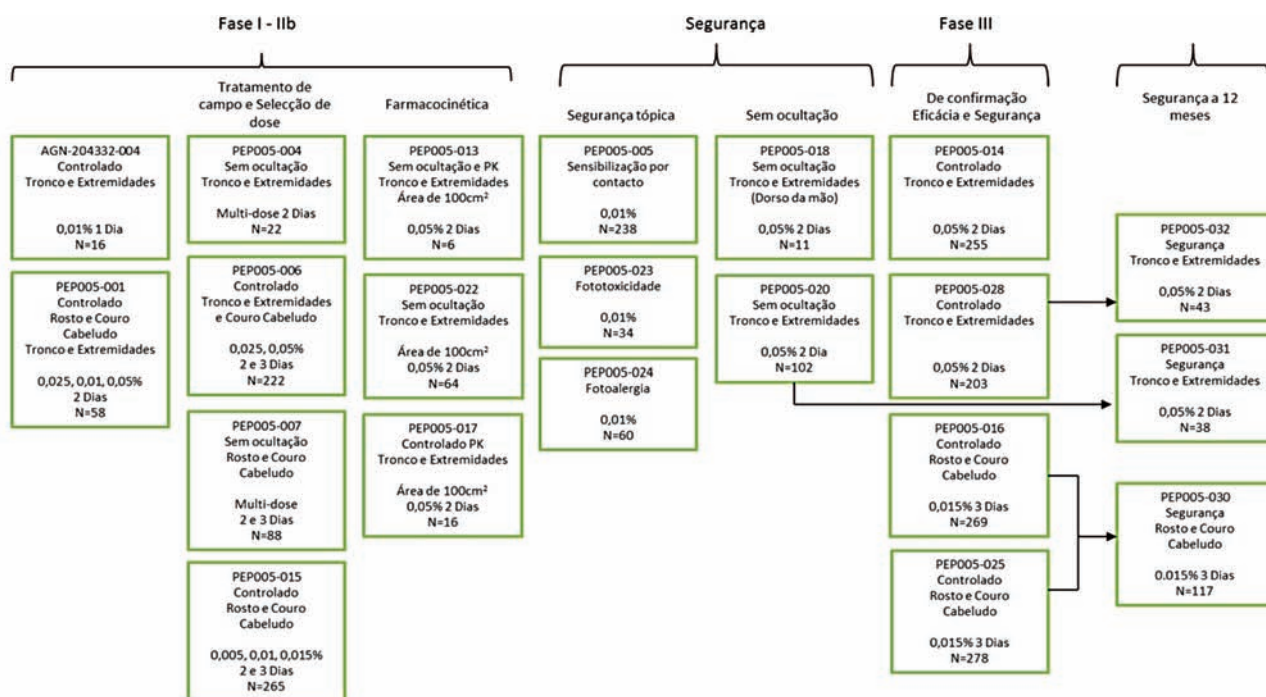


Fig 2 - Resumo do programa de desenvolvimento de mebutato de ingenol.

de ingenol, mas sem princípio ativo, de agora em diante designado por placebo). Todos tiveram uma duração de 57 dias. Os ensaios 015, 016, 014 e 025 foram realizados nos EUA e Austrália e os ensaios 006 e 028 foram realizados apenas nos EUA. Os estudos incluíram

doentes adultos ( $\geq 18$  anos), com 4 a 8 lesões de QA clinicamente típicas, visíveis e discretas dentro de uma área de tratamento contígua de 25 cm<sup>2</sup> na face e no couro cabeludo (ensaios 015, 016 e 025) ou no tronco e extremidades (ensaios 014 e 028). Os critérios de exclusão

# Artigo Original

**Tabela 1 - Características clínico-demográficas dos doentes incluídos nestes ensaios**

Ensaio	Fase	Desenho	Duração	Intervenções	ITT	Crítérios de inclusão	Características demográficas, %	Características clínicas, %	Out-comes
<b>Rosto e Couro Cabeludo (MI 0,0015%)</b>									
015	II	Multicêntrico, aleatorizado, paralelo, dupla ocultação e controlado por veículo Localização: EUA e Austrália	57 dias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MI 0,005% (2 ou 3 dias)</li> <li>• MI 0,01% (2 ou 3 dias)</li> <li>• MI 0,015% (2 ou 3 dias)</li> <li>• Pbo (2 ou 3 dias)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MI 0,015% (3 dias):32</li> <li>• Pbo (3dias): 33</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doentes ≥ 18 anos</li> <li>• Lesões de QA clinicamente típicas, visíveis e discretas</li> <li>• Nº de lesões: 4 a 8</li> <li>• Localizações anatómicas: rosto e CC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade média:67 a 69 anos</li> <li>• Homens: 86%</li> <li>• Fototipo I a II: 62%</li> <li>• Fototipo III a V: 38%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rosto: 75%</li> <li>• CC:25%</li> <li>• Nº lesões 4 a 6:77%</li> <li>• Nº lesões 7 a 8:23%</li> <li>• Tratamento prévio: 85%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taxa de remoção completa</li> <li>• Taxa de remoção parcial</li> </ul>
016	III			<ul style="list-style-type: none"> <li>• MI 0,015% (3 dias)</li> <li>• Pbo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MI 0,015%: 135</li> <li>• Pbo:134</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade média: 63 a 64 anos</li> <li>• Homens: 88%</li> <li>• Fototipo I a II: 56%</li> <li>• Fototipo III a V: 44%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rosto: 81%</li> <li>• CC: 19%</li> <li>• Nº lesões 4 a 6:75%</li> <li>• Nº lesões 7 a 8:25%</li> <li>• Tratamento prévio: 86%</li> </ul>	
025				<ul style="list-style-type: none"> <li>• MI 0,015%: 142</li> <li>• Pbo:136</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade média: 65 anos</li> <li>• Homens: 82%</li> <li>• Fototipo I a II: 61%</li> <li>• Fototipo III a V: 39%</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rosto: 80%</li> <li>• CC: 20%</li> <li>• Nº lesões 4 a 6:64%</li> <li>• Nº lesões 7 a 8:36%</li> <li>• Tratamento prévio: 87%</li> </ul>		
<b>Tronco e Extremidades (MI 0,005%)</b>									
006	IIb	Multicêntrico, aleatorizado, paralelo, dupla ocultação e controlado por veículo Localização: EUA ± Austrália	57 dias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MI 0,025% (dias 1,2,3)</li> <li>• MI 0,05% (dias 1, 2 e 3)</li> <li>• Pbo (dia 1) e MI 0,05% (dias 2, 3)</li> <li>• Pbo (dias 1, 2 e3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pbo (dia 1) e MI 0,05% (dias 2,3): 42</li> <li>• Pbo: 43</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doentes ≥ 18 anos</li> <li>• Lesões de QA diagnosticadas e histologicamente confirmadas</li> <li>• Nº de lesões: 4 a 8</li> <li>• Localizações anatómicas: braços, tórax, ombros e CC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade média:65 a 67 anos</li> <li>• Homens:71 %</li> <li>• Fototipo I a II:74 %</li> <li>• Fototipo III a V: 26%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tronco: 48%</li> <li>• Extremidades:52%</li> <li>• Nº lesões 4 a 6:75%</li> <li>• Nº lesões 7 a 8:24%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taxa de remoção parcial</li> <li>• Taxa de remoção face à <i>baseline</i></li> <li>• Taxa de remoção completa</li> </ul>
014	III			<ul style="list-style-type: none"> <li>• MI 0,05%: 126</li> <li>• Pbo:129</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doentes ≥ 18 anos</li> <li>• 4 a 8 lesões de QA</li> <li>• Área de tratamento 25 cm<sup>2</sup></li> <li>• Tronco e extremidades</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade média: 67 anos;</li> <li>• Homens: 62%</li> <li>• Fototipo I a II:78%</li> <li>• Fototipo III a V: 22%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tronco:9%</li> <li>• Extremidades: 91%</li> <li>• Tratamento prévio:85%</li> </ul>	
028				<ul style="list-style-type: none"> <li>• MI 0,05% (2 dias)</li> <li>• Pbo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MI 0,05%: 100</li> <li>• Pbo:103</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade média: 65 anos</li> <li>• Homens:63 %</li> <li>• Fototipo I a II:65%</li> <li>• Fototipo III a V: 35%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tronco:7 %</li> <li>• Extremidades:93</li> <li>• Nº lesões 4 a 6:77%:</li> <li>• Nº lesões 7 a 8:23%</li> <li>• Tratamento prévio:86%</li> </ul>	

CC: Couro Cabeludo; EUA: Estados Unidos da América; MI: mebutato de ingenol; Pbo: placebo; ITT: Intenção de Tratar; QA: Queratose Actínica.

incluíram lesões de QA noutras localizações, doentes em que a área de tratamento estivesse a menos de 5 cm de uma lesão ainda não completamente cicatrizada, a 10 cm de um carcinoma basocelular ou espinocelular e/ou uma área ou lesão que tenha recebido tratamento prévio com gel de mebutato de ingenol, área de tratamento com lesões com uma aparência clinicamente típica hiperqueratótica e hipertrófica ou cornos cutâneos ou lesões que não tenham respondido a repetidas criocirurgias. Adicionalmente, os critérios de exclusão foram também a utilização de medicamentos ou outros tratamentos que pudessem interferir com a área de tratamento (ex. terapêutica tópica, bronzeadores, terapêutica de imunossupressão, agentes imunomoduladores, fármacos citotóxicos, fototerapia com ultravioleta B, outras terapêuticas para a QA ou retinoides orais). Não houve diferenças nas características demográficas entre os grupos de tratamento, bem como relativamente à história clínica, medicação anterior, história do tratamento das lesões de QA e medicações concomitantes. Cerca de 85% dos doentes tinham realizado tratamentos prévios para a QA, incluindo crioterapia em 79% dos casos. Com exceção do estudo 006, o *outcome* primário em todos os estudos foi a taxa de remoção completa das lesões de QA.

A Tabela 1 resume as principais características clínico-demográficas dos doentes incluídos nestes ensaios.

### Qualidade dos estudos (risco de vieses)

A qualidade metodológica dos estudos teve em consideração o risco de viés de seleção, de desempenho, de deteção, de atrito e de informação relacionado com a apresentação de resultados para *outcomes* selecionados. O facto de os autores terem tido acesso aos *final clinical reports* dos estudos permitiu avaliar com detalhe os métodos da aleatorização, da ocultação (doente, investigadores e de quem avaliou os resultados) e dos protocolos e resultados dos estudos. Todos os estudos foram considerados como tendo um baixo risco de vieses.

### Outcomes de eficácia

O mebutato de ingenol esteve associado a uma possibilidade (*odds*) de um doente ter remoção completa das lesões 17 (IC95%: 9 a 31) e 8,5 (IC95%: 5 a 15) vezes superior, comparativamente ao placebo, na face/couro cabeludo e no tronco/extremidades, respetivamente. Não se verificou heterogeneidade ( $I^2=0\%$ ) entre os estudos. Em termos absolutos, o mebutato de ingenol esteve associado a uma diferença de 38% (IC95%: 33% a 44%; NNT=2,6;  $I^2=0\%$ ) e de 30% (IC95%: 20% a 40%; NNT=3,3;  $I^2=52\%$ ), comparativamente ao placebo, na proporção de doentes com remoção completa das lesões na face/couro cabeludo e no tronco/extremidades, respetivamente (Fig. 3A). As análises de subgrupos

Figura 3A. Taxa de remoção completa de lesões de QA (*outcome* de eficácia primário)

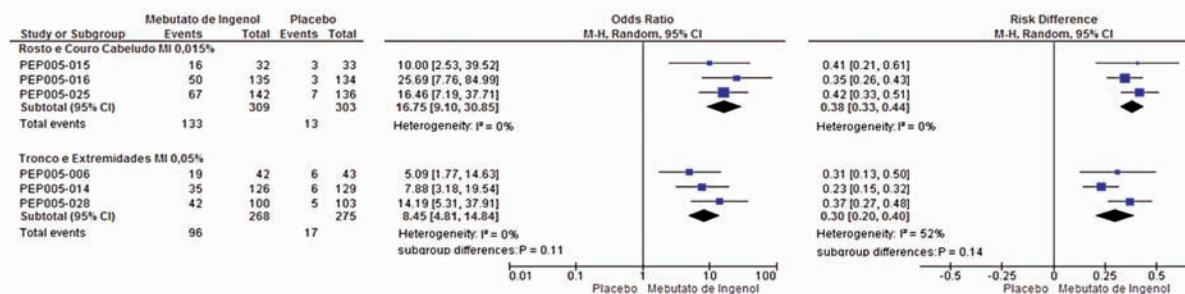


Figura 3B. Taxa de remoção parcial de lesões de QA

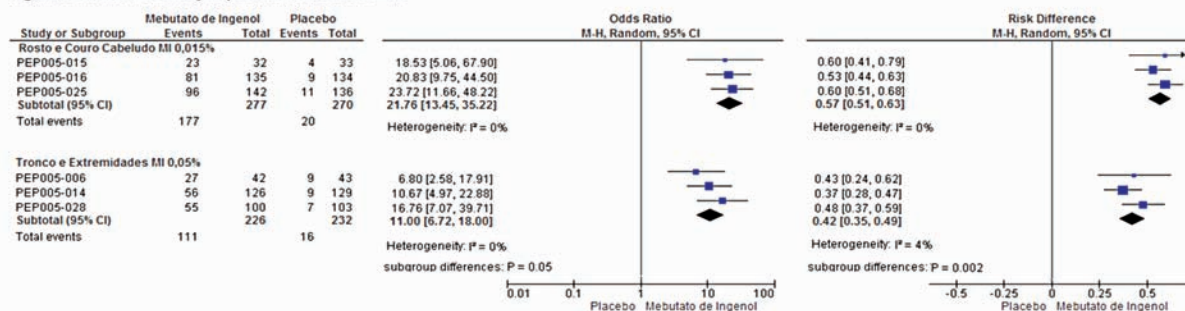


Fig 3 - Mebutato de ingenol vs. placebo: Taxa de remoção completa (*outcome* primário de eficácia) e parcial das lesões de queratose actínica.



# Artigo Original

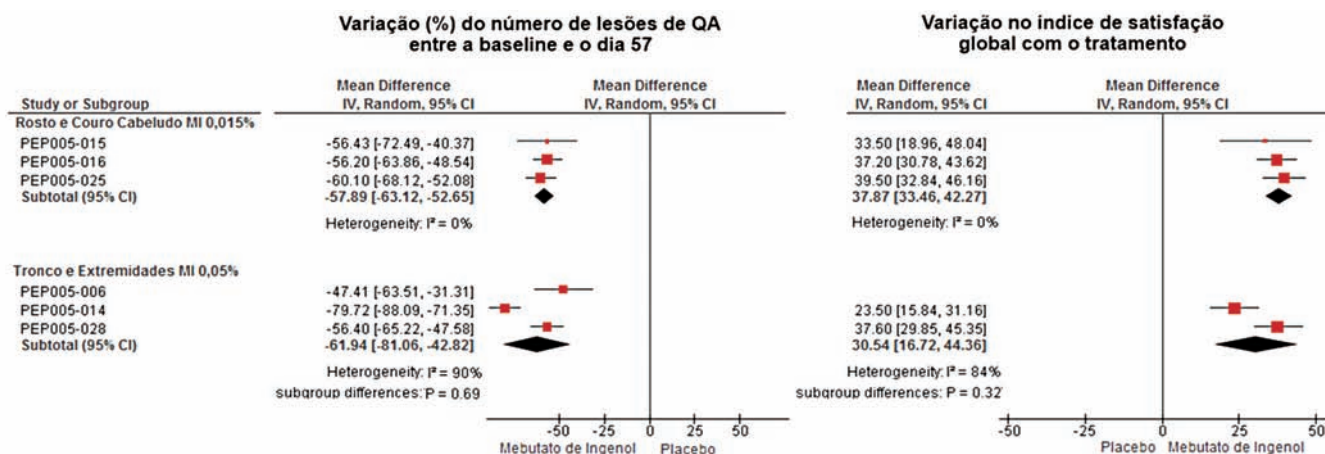


Fig 4 - Mebutato de ingenol vs. placebo: *outcomes* secundários de eficácia.

pré-especificadas nos protocolos dos ensaios de fase III por características clínico-demográficas (idade, género, fototipo e número de lesões na *baseline*) não mostraram diferenças significativas quanto à dimensão do efeito do mebutato de ingenol vs. placebo, com exceção da

comparação entre géneros nos doentes com lesões do rosto/couro cabeludo (mebutato de ingenol foi mais eficaz no género feminino).

Em relação aos *outcomes* secundários de eficácia, o mebutato de ingenol esteve associado a uma

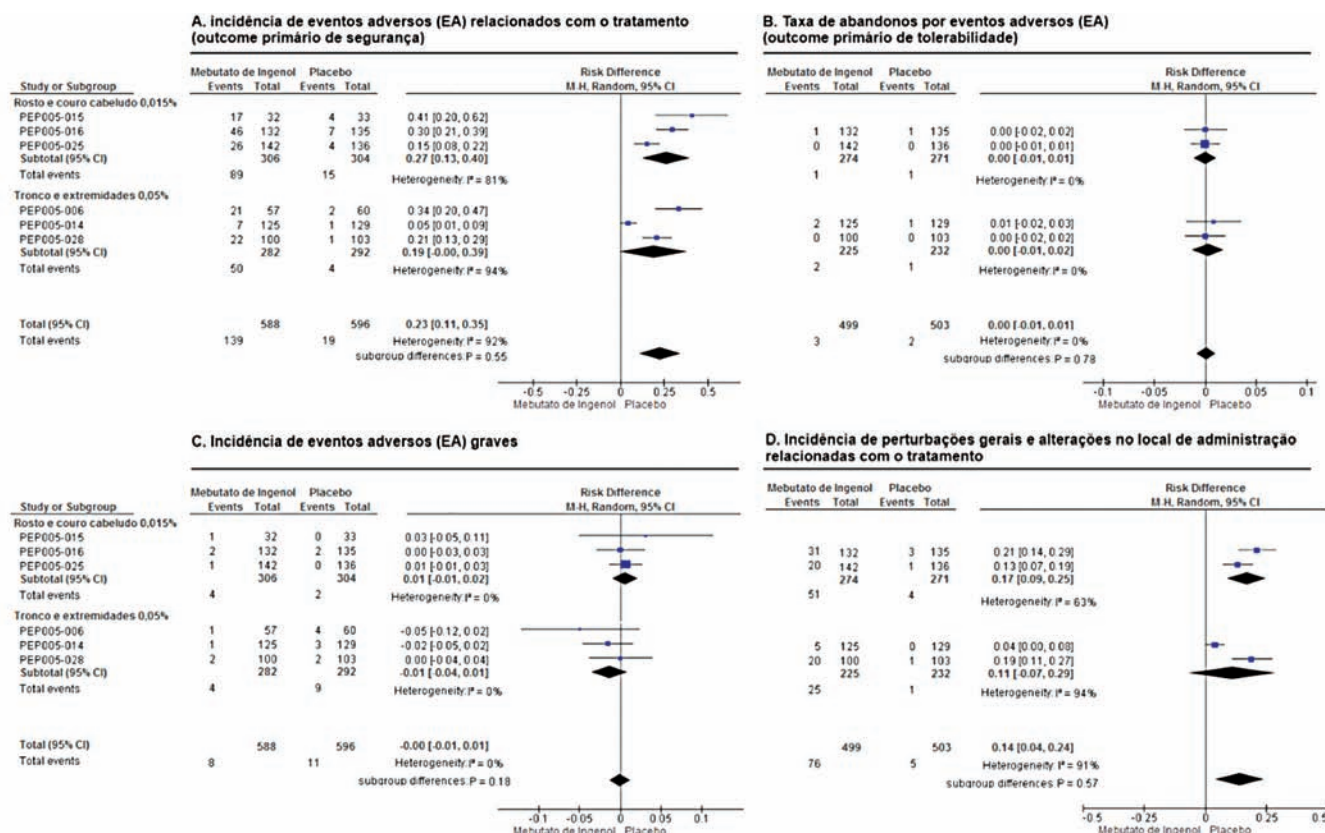


Fig 5 - Mebutato de ingenol vs. placebo: *outcomes* de segurança e tolerabilidade.

possibilidade de um doente ter remoção parcial das lesões 22 (IC95%: 14 a 35) e 11 (IC95%: 7 a 18) vezes superior, comparativamente ao placebo, na face/couro cabeludo e no tronco/extremidades, respetivamente. Não se verificou heterogeneidade ( $I^2=0\%$ ) entre os estudos. Em termos absolutos, o mebutato de ingenol esteve associado a uma diferença de 57% (IC95%: 51 a 63%) e de 42% (IC95%: 35 a 49%) na proporção de doentes com remoção parcial das lesões, comparativamente a placebo, na face/couro cabeludo e tronco/extremidades, respetivamente (Fig. 3B). A dimensão do efeito foi superior no grupo rosto/couro cabeludo vs. tronco/extremidades ( $p=0,002$ ). O NNT estimado foi de 1,8 e de 2,4 nos doentes com lesões na face/couro cabeludo e no tronco/extremidades, respetivamente.

Verificou-se uma redução em relação à *baseline* de 58% (IC95%: 53 a 63%) e de 62% (IC95%: 43 a 81%) do número de lesões na face/couro cabeludo e no tronco/extremidades ao dia 57, respetivamente (Fig. 4), sem diferença entre subgrupos ( $p=0,69$ ). Mebutato de ingenol esteve associado a uma maior eficácia percebida pelos doentes comparativamente ao placebo, medida pelo Questionário de Satisfação com Tratamento. Relativamente à satisfação global do tratamento, verificou-se um aumento de 38 (IC95%: 34 a 42) e 31 (IC95%: 17 a 44) pontos (variação possível: 0 a 100) nos doentes com lesões na face/couro cabeludo e no tronco/extremidades, respetivamente (Fig. 4).

### Outcomes de segurança e tolerabilidade

Verificou-se uma maior incidência de EAs relacionados com o tratamento (+23%, IC 95%: 11 a 35%; NNH:4 considerando todas as localizações anatómicas) no grupo mebutato de ingenol comparativamente ao placebo (Fig. 5A), não se tendo, no entanto, verificado diferenças na taxa de abandono dos estudos por EA (Fig. 5B).

Em relação aos *outcomes* secundários de segurança, não houve diferenças quanto à incidência de EAs graves (Fig. 5C), tendo-se verificado uma incidência 14% superior no grupo mebutato de ingenol de perturbações gerais e alterações no local de aplicação (IC95%: 4 a 24%; NNH:7,1; Fig. 5D).

### DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O significativo impacto social da QA advém da sua elevada prevalência, da morbilidade associada e

do risco de malignidade, em particular da evolução para carcinoma espinocelular. A progressão para CE está associada a uma maior morbilidade e a um elevado consumo de recursos de saúde<sup>20-22</sup>. De acordo com as NOCs europeias existem várias opções terapêuticas para a QA: terapêuticas direcionadas às lesões, incluindo procedimentos ablativos, e terapêuticas de campo. Estas NOCs sugerem que na decisão terapêutica devem ser considerados vários fatores nomeadamente os relacionados com a doença, o perfil, preferência e história do doente, os custos associados e a experiência clínica<sup>10-12</sup>. Os doentes com múltiplas lesões devem ser tratados com uma terapêutica de campo. Ao contrário das terapêuticas direcionadas às lesões, a terapêutica de campo permite tratar a área de displasia em torno das lesões visíveis, estando associado a menores recorrências, podendo assim prevenir o desenvolvimento de CE. O mebutato de ingenol é um novo medicamento destinado ao tratamento tópico das queratoses actínicas não hipertróficas e não hiperqueratósicas e está disponível em duas dosagens consoante a localização anatómica das lesões de QA. Em Portugal existem disponíveis outras terapêuticas farmacológicas de campo com indicação formal aprovada para o tratamento das queratoses actínicas, nomeadamente o aminolevulinato de metilo (PDT), o imiquimod e o diclofenac 3%. Apenas o imiquimod 12,5mg se encontra participado. O 5-fluorouracilo não se encontra disponível.

À semelhança de outras áreas clínicas, a simplificação do regime posológico e uma maior comodidade/conveniência da terapêutica dermatológica podem ter um impacto positivo sobre a adesão à terapêutica. De facto, e apesar do ambiente controlado, nos ensaios de fase III de mebutato de ingenol, mais de 97% dos doentes completaram o esquema terapêutico. De acordo com uma revisão da literatura, a não adesão à terapêutica dermatológica, em geral, varia entre 34% e 45%. A adesão a tratamentos tópicos tende a ser inferior à de outras formas farmacêuticas, por se tratar de uma aplicação habitualmente incómoda e demorada<sup>23</sup>. A adesão à terapêutica no tratamento da QA é importante para alcançar a máxima remoção das lesões<sup>24</sup>. Neste sentido, a existência de opções terapêuticas de aplicação mais simples e de menor duração constitui uma vantagem terapêutica em termos de comodidade e potencial maior adesão.

De acordo com os resultados apresentados, o mebutato de ingenol é eficaz, seguro e bem tolerado comparativamente a placebo. As diferenças estatisticamente significativas e clinicamente relevantes encontradas

## Artigo Original

para todos os *outcomes* de eficácia verificaram-se em todo o espectro de características clínico-demográficas dos doentes. De referir, no entanto, que não foi estudado em doentes imunocomprometidos.

Para além dos resultados obtidos em ambiente de ensaios clínicos, existem já disponíveis dados sobre a efetividade de mebutato de ingenol. Foi recentemente publicado<sup>25</sup> os resultados de 3 extensões em aberto, designadas por estudos PEP005-030, PEP005-031 e PEP005-032 (Fig. 2). O objetivo foi o de avaliar as taxas de recorrência a longo prazo, assim como a segurança, nos doentes que alcançaram remoção completa das lesões (ao 57º dia) nos ensaios clínicos. No total, foram seguidos 184 doentes durante 12 meses (171 chegaram ao fim). A idade média dos doentes era de 63,2 anos, 70,7% eram homens e 94% pertenciam à classificação de *Fitzpatrick* I a III. A proporção de doentes sem novas lesões na área tratada ao fim de 12 meses foi de 46,1% e 44,0% nos doentes com QA da face/couro cabeludo e do tronco/extremidades, respetivamente. A taxa de redução sustentada de lesões (i.e., a redução percentual aos 12 meses no número total de lesões, incluindo lesões novas ou recorrentes, comparativamente ao número de lesões na *baseline*) foi de 87,2% e 86,8% nos doentes com QA da face/couro cabeludo e do tronco/extremidades, respetivamente. O tempo mediano de recorrência das lesões foi de 365 dias (face/couro cabeludo) e 274 dias (tronco/extremidades). Não houve nenhum abandono por efeitos adversos. Três doentes tiveram EA na área tratada (queimadura solar ligeira, hematoma moderado e erupção ligeira) que resolveram sem sequelas e que não foram relacionados com o tratamento.

Adicionalmente, foi também recentemente publicado uma série retrospectiva de doentes tratados com mebutato de ingenol no contexto da prática de uma clínica dermatológica comunitária nos EUA<sup>26</sup>. A maioria dos 135 doentes avaliados (idade mediana de 70 anos, maioritariamente do sexo masculino) tinha sido sequencialmente tratada com criocirurgia seguida por mebutato de ingenol. As reações cutâneas locais (eritema e descamação ligeira a moderada) melhoraram significativamente 1 semana após o pico da reação inflamatória e não requereram tratamento na maioria dos doentes. Entre 1-4 meses após tratamento das lesões de QA na face, 99% dos doentes tiveram uma remoção parcial das lesões (redução das lesões  $\geq 75\%$  em relação à *baseline* e novas lesões). Mais de 80% dos doentes com lesões no couro cabeludo, no antebraço e/ou nas mãos tiveram remoção parcial das lesões.

O tratamento sequencial com criocirurgia e mebutato de ingenol (3 semanas após) em doentes adultos com 4-8 lesões típicas de QA na face/couro cabeludo foi avaliado num RCT de fase III (n=329)<sup>19</sup>. A taxa de remoção completa foi superior no grupo criocirurgia+mebutato de ingenol do que no grupo criocirurgia+placebo, às 11 semanas (60.5% vs. 49.4%, p=0,04) e aos 12 meses 30,5% vs. 18,5%; p=0,01). A proporção de doentes com novas lesões foi menor no grupo mebutato de ingenol (38.9% vs. 51.9%, p=0,02).

Uma revisão sistemática Cochrane<sup>27</sup> de 2012 avaliou a eficácia e segurança das intervenções no tratamento da QA. Esta revisão incluiu 83 ensaios num total de 10.034 doentes. Dos ensaios incluídos, 18 eram referentes a tratamentos tópicos, 1 a tratamento oral, 2 a intervenções mecânicas e 3 a intervenções químicas, incluindo a terapia fotodinâmica. Segundo os autores, cerca de metade dos ensaios incluídos apresenta um elevado risco de viés metodológico. De salientar que esta revisão *Cochrane* apenas incluiu 3 ensaios com mebutato de ingenol, uma vez que eram os únicos com resultados disponíveis à data. À semelhança das NOCs, esta revisão *Cochrane* individualiza as opções terapêuticas disponíveis em terapêuticas direcionadas às lesões e terapêuticas de campo. De acordo com as conclusões dos autores, quanto à terapêutica de campo, o tratamento com diclofenac, 5-fluorouracil, imiquimod e mebutato de ingenol parecem ter eficácia semelhante estando, no entanto, associados a diferentes efeitos adversos e *outcomes* estéticos. Nesta revisão, o imiquimod, única terapêutica de campo compartilhada disponível em Portugal, esteve associado a um risco 2,6 vezes superior de abandono da terapêutica por efeitos adversos [IC95%: 1,6 a 4,2], enquanto que, de acordo com os resultados apresentados, não há diferenças entre mebutato de ingenol e placebo. Os mesmos autores, com base nos ensaios incluídos na revisão *Cochrane*, realizaram posteriormente uma meta-análise em rede comparando a eficácia relativa das várias opções terapêuticas, uma vez que, com raras exceções, não existem comparações diretas entre elas<sup>28</sup>. Em relação às opções terapêuticas de campo disponíveis em Portugal, a eficácia relativa em termos de remoção completa de lesões foi considerada sobreponível entre imiquimod e mebutato de ingenol, ambos superiores à crioterapia e ao diclofenac. Importa, no entanto, referir que nos dois principais ensaios clínicos de imiquimod, cerca de 65% dos doentes necessitarem de fazer um segundo ciclo tratamento<sup>29,30</sup>. Por outras palavras, com base nos



resultados dos ensaios clínicos, a conclusão de eficácia sobreponível entre mebutato de ingenol e imiquimod diz respeito, em média, à comparação entre 1 ciclo de tratamento com mebutato de ingenol com 1.65 ciclos de tratamento com imiquinol.

Neste contexto, o valor terapêutico de mebutato de ingenol, para além da eficácia demonstrada nos ensaios controlados com placebo, advém do seu favorável perfil de segurança e tolerabilidade, da simplicidade e curta duração do esquema terapêutico e da possibilidade de tratar de forma diferenciada as lesões de QA de acordo com a localização anatómica (individualização da terapêutica).

Estudos futuros deveriam comparar diretamente as diferentes opções terapêuticas e avaliar a efetividade das intervenções no mundo real.

### BIBLIOGRAFIA

1. Rosen T, Lebwohl MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: Barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68(1 Suppl 1):S2-9.
2. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42(1 Pt 2):23-4.
3. Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol.* 1991; 127(7):1029-31.
4. Fuchs A, Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2007; 33(9):1099-101.
5. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42(1 Pt 2):11-7.
6. Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, Ulrich C, Eberle J, Kerl H. et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol.* 2007; 156 Suppl 3:8-12.
7. Williams H, Svensson A, Diepgen T, Naldi L, Coenraads PJ, Elsner P, et al; European Dermato-Epidemiology Network (EDEN). Epidemiology of skin diseases in Europe. *Eur J Dermatol.* 2006; 16(2):212-8.
8. Lucas R, McMichael T, Smith W, Armstrong B. Solar ultraviolet radiation- global burden of disease from solar ultraviolet radiation- WHO report. 2006. Report No.: Environmental Burden of Disease Series N 13.
9. Massa A, Alves R, Amado J, Matos E, Sanches M, Selores M, et al.. *Ata Med Port.* 2000; 13(5-6):247-54.
10. de Berker D, McGregor JM, Hughes BR; British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol.* 2007; 156(2):222-30.
11. Stockfleth E, Terhorst D, Braathen L, Cribier B, Cerio R, Ferrandiz C, et al., on behalf of the European Dermatology Forum. European Dermatology Forum. [Online]; 2010 [consultado: 2012 10 25]. Disponível em: [http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/guideline\\_Management\\_Actinic\\_Keratosis-update2011.pdf](http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/guideline_Management_Actinic_Keratosis-update2011.pdf).
12. Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H; European Skin Academy. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol.* 2008; 18(6):651-9.
13. European public assessment report (EPAR) do Picato®. [consultado em 2/07/2014] Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002275/WC500135327.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002275/WC500135327.pdf).
14. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009; 339:b2700.
15. Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S. eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 (updated March 2011).* The Cochrane Collaboration, 2011. [consultado em 2/07/2014]. Disponível em: <http://handbook.cochrane.org/>.
16. Cochrane Review Manager Software. Version 5.2. [consultado em 2/07/2014]. Disponível em: <http://tech.cochrane.org/Revman>.
17. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003; 327:557-60.
18. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1986; 7:177-88.
19. Berman B, Goldenberg G, Hanke CW, Tyring SK, Werschler WP, Knudsen KM, et al. Efficacy and safety of ingenol mebutate 0.015% gel after cryosurgery of actinic keratosis: 12-month results. *J Drugs Dermatol.* 2014; 13(6):741-7.
20. Neidecker MV, Davis-Ajami ML, Balkrishnan R, Feldman SR. Pharmacoeconomic considerations

## Artigo Original

- in treating actinic keratosis. *Pharmacoeconomics*. 2009; 27(6):451-64.
21. Tinghög G, Carlsson P, Synnerstad I, Rosdahl I. Societal cost of skin cancer in Sweden in 2005. *Acta Derm Venereol*. 2008; 88(5):467-73.
  22. Australian Institute of Health and Welfare. Health system expenditures on cancer and other neoplasms in Australia, 2000-01. Canberra: AIHW; 2005.
  23. Serup J, Lindblad AK, Maroti M, Kjellgren KI, Niklasson E, Ring L, et al. To follow or not to follow dermatological treatment--a review of the literature. *Acta Derm Venereol*. 2006; 86(3):193-7.
  24. Ceilley RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68(1 Suppl 1):S28-38.
  25. Lebwohl M, Shumack S, Stein Gold L, Melgaard A, Larsson T, Tyring SK. Long-term follow-up study of ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratoses. *JAMA Dermatol*. 2013; 149(6):666-70.
  26. Bettencourt MS. Use of ingenol mebutate gel for actinic keratosis in patients in a community dermatology practice. *J Drugs Dermatol*. 2014; 13(3):269-73.
  27. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD004415.
  28. Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol*. 2013; 169(2):250-9.
  29. Jorizzo J, Dinehart S, Matheson R, Moore JK, Ling M, Fox TL, et al., Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57(2):265-8.
  30. Alomar A, Bichel J, McRae S, Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol*. 2007; 157(1):133-41.

## ANEXO I

### Equação de pesquisa eletrónica

1. Ingenol mebutate [TI, AB]
2. Picato [TI, AB]
3. 3-ingenyl angelate [Supplementary Concept]
4. 1 OR 2 OR 3
5. "Actinic Keratosis"[Mesh]
6. Actinic Keratosis [TI, AB]
7. (actin\* OR solar) AND keratos\*[TI, AB]
8. 5 OR 6 OR 7
9. 4 AND 8
10. Randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [TI, AB] OR placebo [TI, AB] OR drug therapy [Mesh] OR randomly [TI, AB] OR trial [TI, AB] OR groups [TI, AB]
11. Animals [Mesh] NOT humans [Mesh]
12. #10 NOT #11
13. #9 AND #12

# LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO - CORRELAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA DE MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS ESPECÍFICAS

Ana Pedrosa<sup>1,\*</sup>, José Manuel Lopes<sup>2,\*</sup>, Filomena Azevedo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

<sup>2</sup>Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e Chefe de Serviço de Anatomia Patológica/ Associate Professor and Senior Consultant of the Pathology Department

<sup>3</sup>Diretora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head of the Dermatology and Venereology Department, Centro Hospitalar São João, EPE, Porto, Portugal

\*Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

**RESUMO – Introdução:** O lúpus eritematoso (LE) é uma patologia multiorgânica autoimune que afeta sobretudo mulheres em idade fértil. A pele é o segundo órgão mais frequentemente atingido, depois das articulações, e pode preceder o envolvimento sistémico. **Objetivos:** Apresentar aspetos clínicos que evocam a hipótese de manifestações cutâneas específicas de LE e achados histopatológicos que podem contribuir para fundamentar o diagnóstico. **Métodos:** Estudo de casos com manifestações cutâneas sugestivas de LE, nos quais a correlação clínico-histopatológica possibilitou o diagnóstico de diferentes subtipos de LE. **Resultados:** A correlação das alterações clínicas e histopatológicas, no contexto analítico apropriado, permitiu identificar casos concretos de manifestações cutâneas específicas de LE: 1) agudo; 2) subagudo (formas anular e papular-escamosa); 2.1) subagudo induzido por fármacos; 3) crónico, nomeadamente 3.1) discóide clássico (face e couro cabeludo); 3.2) túmido; 3.3) paniculite. Descreve-se, adicionalmente, os achados clínicos e histopatológicos expectáveis em outras manifestações cutâneas específicas de LE. **Conclusão:** O LE exhibe grande variabilidade de manifestações cutâneas. A histopatologia é essencial para o diagnóstico, sendo muito importante a preservação e manuseamento apropriado do material de biópsia. A imunofluorescência direta é útil para melhorar a acuidade diagnóstica. O diagnóstico preciso, baseado na correlação clínico-patológica sistemática e integrado no contexto clínico-analítico adequado, é fundamental para o prognóstico e orientação terapêutica dos doentes.

**PALAVRAS-CHAVE** – Lúpus eritematoso cutâneo.

## CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOSUS - CLINICAL-PATHOLOGICAL CORRELATION OF LUPUS-SPECIFIC SKIN LESIONS

**ABSTRACT – Background:** Lupus Erythematosus (LE) represents a multiorgan, autoimmune disease that affects mainly women of child-bearing age. The skin is the second most frequently affected organ, after the joints, and may precede the clinical onset of systemic symptoms. **Objectives:** To present the clinical findings which evoke the possibility of LE-specific skin lesions and the histopathological findings that may co-substantiate the diagnosis. **Methods:** Case studies of LE-specific skin lesions, in which the clinical-pathological correlation enabled the diagnosis of different subtypes of LE. **Results:** The correlation of clinical and histopathological findings, in a consistent serological setting, enabled the recognition of actual cases of LE-specific skin lesions: 1) acute; 2) subacute (annular and papulosquamous forms); 2.1) drug-induced subacute LE; 3) chronic, namely 3.1) classic discoid (face and scalp); 3.2) tumidus; 3.3) panniculitis. Moreover, the clinical and histopathological findings expected in other LE-specific skin lesions are described. **Conclusions:** Lupus Erythematosus exhibits a variability of cutaneous manifestations. The histopathology is critical for the diagnosis requiring a correct preservation and handling of biopsy material. Direct immunofluorescence remains useful to improve the diagnostic specificity. The accurate diagnosis, based in a systematic clinical-pathological correlation and integrated with the clinical and serological status, is crucial for the prognosis and treatment of the patients.

## Artigo de Revisão

**KEY-WORDS** – *Lupus erythematosus, cutaneous.*

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*No sponsorship or scholarship granted.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Junho/June 2014; Aceite/Accepted – Agosto/August 2014

### Correspondência:

Dr.<sup>a</sup> Ana Pedrosa

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Centro Hospitalar São João, EPE

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

Tel: +351 225512193

E-mail: anabastospedrosa@gmail.com

### INTRODUÇÃO

O termo “lúpus eritematoso” foi utilizado originalmente no século XIX para descrever lesões cutâneas e apenas cerca de 100 anos mais tarde é que foi considerado como doença sistémica decorrente de patologia autoimune aberrante<sup>1</sup>. A heterogeneidade clínica implicou o estabelecimento de critérios de diagnóstico de lúpus eritematoso (LE) sistémico, que foram sendo atualizados ao longo dos anos<sup>2</sup>.

As manifestações cutâneas de LE ocorrem em mais de 75% de casos de LE sistémico e a pele constitui o segundo órgão mais frequentemente afetado pela doença, a seguir ao envolvimento articular, sendo que as lesões cutâneas precedem as alterações clínicas sistémicas em cerca de 25% dos doentes<sup>3</sup>. Mais frequentemente, as lesões de LE cutâneo surgem isoladamente, sem envolvimento aparente de órgãos internos<sup>4</sup>; a variedade de manifestações clínicas e histopatológicas impõe um elevado índice de suspeição de LE<sup>5</sup>. Embora o exame histopatológico seja indispensável, não existe nenhum parâmetro morfológico patognomónico do diagnóstico de LE, que só é possível com uma integração adequada e sistemática das alterações clínicas, analíticas e anatómo-patológicas.

O sistema de *Gilliam* e *Sontheimer*, mais frequentemente utilizado, baseia-se na histopatologia para classificar as lesões de LE cutâneo em específicas e não

específicas, com presença e ausência de dermite de interface, respetivamente<sup>6,7</sup>. Todavia, esta classificação não é necessariamente conclusiva, dado que a dermite de interface pode ocorrer noutras patologias e está ausente em variantes de LE com envolvimento cutâneo mais profundo, como sucede na paniculite lúpica e no LE tímido<sup>4</sup>.

As designações de LE cutâneo agudo, subagudo e crónico relacionam-se com o grau de envolvimento sistémico e não obrigatoriamente com o tempo de evolução das lesões, sendo que o LE cutâneo agudo associa-se em quase 100% dos casos a alterações sistémicas, o subagudo em cerca de 15% e o crónico em menos de 5% dos casos<sup>4,6</sup>. No entanto, o mesmo doente pode exibir manifestações de mais do que um destes subtipos de LE cutâneo<sup>8</sup>.

Pretende-se, neste artigo, analisar manifestações clínicas e histopatológicas das manifestações específicas de LE cutâneo, usando como exemplos casos concretos diagnosticados no Centro Hospitalar de São João, nos quais a correlação clínico-dermatológica e anatómo-patológica permitiram um diagnóstico definitivo. A Tabela 1 resume as características clínico-patológicas das alterações específicas mais comuns no LE cutâneo.

Adicionalmente aborda-se o papel da imunofluorescência direta (IFD) e as potencialidades da imunohistoquímica na confirmação do diagnóstico de LE cutâneo.

**Tabela 1 - Características clínico-patológicas das alterações específicas comuns no LE cutâneo.**

LE CUTÂNEO	CLÍNICA	HISTOLOGIA
<b>Agudo</b>	<b>Localizado:</b> eritema malar em asa de borboleta, que poupa as pregas nasogenianas <b>Generalizado:</b> exantema morbiliforme em áreas foto expostas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acantose focal</li> <li>• Dermite de interface pauci-inflamatória</li> <li>• Sem espessamento notável na basal da epiderme</li> <li>• Depósitos mucinosos dérmicos</li> </ul>
<b>Subagudo</b>	Placas anulares, arciformes ou policíclicas ( <b>variante anular</b> ) ou placas eritemato-descamativas ( <b>variante popular-escamosa</b> ), assintomáticas, em áreas foto expostas (predileção pelo dorso superior e ombros)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermite de interface com infiltrado moderado a denso, por vezes em banda</li> <li>• Disqueratose com corpos citoides suprabasais na epiderme</li> <li>• Exocitose de linfócitos com satelitose</li> <li>• Depósitos mucinosos dérmicos</li> </ul>
<b>Subagudo induzido por fármacos</b>	<i>Idem</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperqueratose epidérmica orto- e paraqueratósica focal</li> <li>• Corpos citoides</li> <li>• Depósitos mucinosos dérmicos</li> <li>• Eosinófilos ocasionais</li> </ul>
<b>CRÓNICO</b>		
<b>Discóide clássico</b>	Placas eritematosas, infiltradas, com escama aderente (sinal "carpet tack"), atrofia central e discromia periférica, com envolvimento preferencial da cabeça e pescoço	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrofia epidérmica</li> <li>• Hiperqueratose folicular</li> <li>• Dermite de interface perifolicular</li> <li>• Infiltrado inflamatório perivascular e perianexial com extensão em profundidade</li> <li>• Espessamento da basal da epiderme</li> <li>• Depósitos mucinosos dérmicos</li> </ul>
<b>Túmido</b>	Pápulas e placas eritemato-violáceas, urticariformes, sem escama, localizadas preferencialmente na área zigomática da face, pescoço e tronco superior	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausência ou escassez de alterações epidérmicas e da membrana basal</li> <li>• Infiltrado denso perivascular e perianexial superficial e profundo</li> <li>• Depósitos mucinosos dérmicos abundantes</li> </ul>
<b>Paniculite</b>	Nódulos subcutâneos que aderem à pele suprajacente, produzindo depressões cutâneas características	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Predominantemente lobular, com participação de linfócitos, histiócitos e plasmócitos</li> <li>• Vasculite linfocítica</li> <li>• Necrose hialina dos adipócitos</li> </ul>

## 1. LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO AGUDO

O LE cutâneo agudo ocorre invariavelmente no contexto de um *flare* de doença extracutânea e pode manifestar-se de forma localizada ou generalizada<sup>4</sup>. A forma localizada inclui o clássico eritema malar em asa de borboleta distribuído simetricamente pelas regiões malar e ponte nasal, com edema associado. Estas lesões podem estender-se à região frontal, orelhas, mento, pescoço e V do decote, mas poupam, caracteristicamente, a pele foto protegida das pregas nasogenianas e da região submentoniana (Fig. 1)<sup>8</sup>. A forma generalizada consiste num exantema morbiliforme com predileção pela pele das áreas foto expostas, dorso dos braços e mãos, poupando a das articulações inter-falângicas (Fig. 2), de modo inverso ao que sucede na dermatomiosite<sup>4,9</sup>. As lesões, em regra, são precipitadas ou exacerbadas pela exposição à radiação ultravioleta

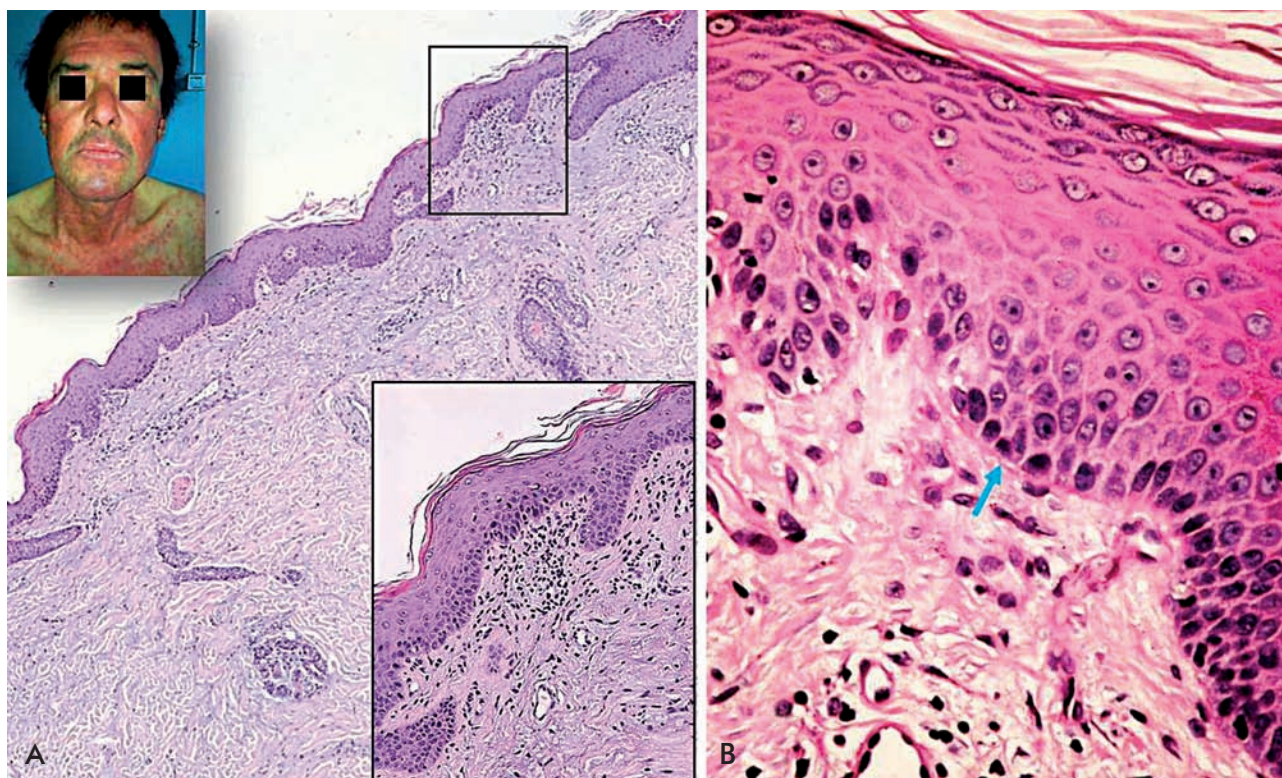
e resolvem rapidamente, em horas a semanas, sem cicatriz<sup>6</sup>.

Considerando a forte associação do LE cutâneo agudo com a presença de sintomatologia sistémica, não é raro encontrar-se neste contexto critérios imunológicos de LE sistémico, nomeadamente títulos elevados de anticorpos antinucleares (ANA), anti-dsDNA, anti-Sm e consumo do complemento<sup>6</sup>.

Histologicamente, o LE cutâneo agudo caracteriza-se por alterações subtis<sup>8,10</sup> incluindo escasso infiltrado inflamatório mononucleado focal na junção dermo-epidérmica, com exocitose de linfócitos (Fig. 1A) e discretas alterações de tipo degenerativo/vacuolar nos queratinócitos basais, ou seja, dermite de interface pauci-inflamatória<sup>10</sup>. A epiderme, que habitualmente é focalmente acantótica (Fig. 2), pode exibir áreas de adelgaçamento suprajacente às alterações vacuolares dos queratinócitos<sup>4</sup>. A necrose de queratinócitos é rara na fase inicial.



## Artigo de Revisão



**Fig 1** - Lúpus eritematoso agudo. Doente do sexo masculino, 45 anos, com LE sistêmico diagnosticado há 1 ano (artrite, elevação dos ANA e anti-dsDNA, consumo do complemento). **A.** Focos de infiltrado inflamatório mononucleado na junção dermo-epidérmica (H&E, x40) associado a exocitose linfocitária e ectasias vasculares na derme superficial (*inset*, H&E, x100). **B.** Esboço de reduplicação (*seta azul*) da membrana basal da epiderme (PAS, x400).

As ectasias vasculares presentes na derme superficial relacionam-se com o aspeto clínico eritematoso das lesões, com pouca ou nenhuma infiltração à palpação (Fig. 1A). O habitual tom basofílico da derme profunda resulta da presença de depósitos mucinosos (Figs. 1A e Fig. 2), que podem ser evidenciados pela coloração pelo ferro coloidal ou azul de Alcian<sup>8</sup>. A membrana basal epidérmica, em regra, não está espessada, mas pode apresentar reduplicação linear,<sup>8,11</sup> mais evidente na coloração pelo ácido periódico de Schiff (PAS) - Fig. 1B. Nas lesões mais recentes podem observar-se neutrófilos na junção dermo-epidérmica, que provavelmente estão envolvidos no processo inflamatório estimulado pelo sistema imune inato<sup>12</sup>.

### 1.1. LÚPUS ERITEMATOSO BOLHOSO

O LE bolhoso é uma entidade rara, geralmente observada no contexto de LE agudo. Consiste numa doença bolhosa autoimune adquirida causada por auto-anticorpos contra o colagénio VII e outros constituintes da

membrana basal da epiderme<sup>4,10</sup>. Clinicamente cursa com bolhas tensas, erosões e crostas, fundamentalmente localizadas em áreas foto expostas, embora as mucosas também possam ser afetadas. No exame histológico, as bolhas são subepidérmicas e acompanham-se caracteristicamente por microabscessos neutrofilicos na derme papilar, depósitos de mucina e, em geral, ausência de eosinófilos,<sup>4,13</sup> podendo ocorrer lesões de dermite de interface linfocítica pauci-inflamatória adjacente às zonas de clivagem dermo-epidérmica<sup>14</sup>.

### 2. LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO SUBAGUDO

Este subtipo de LE cutâneo foi identificado no final dos anos 70<sup>15</sup> e caracteriza-se por lesões cutâneas eritematosas não infiltradas, geralmente simétricas, não cicatriciais, e recidivantes, mais frequentes em áreas foto expostas, especialmente nas áreas laterais da face, V do decote, dorso superior, ombros e superfície extensora dos membros, embora alguns casos possam ser



## Artigo de Revisão

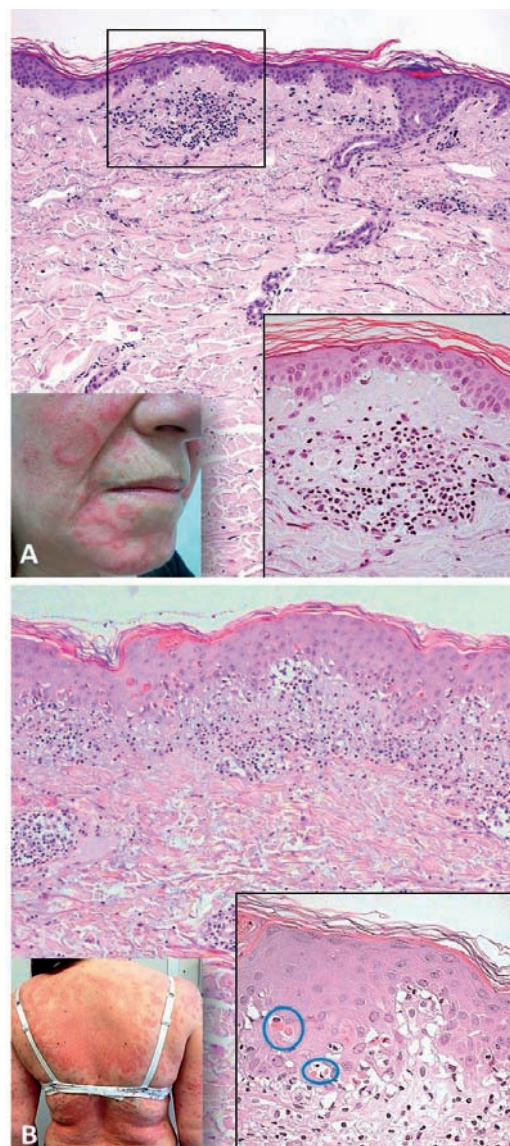


**Fig 2** - Lúpus eritematoso agudo. Doente do sexo feminino, 49 anos, com LE sistêmico diagnosticado há 9 anos (um episódio prévio de LE cutâneo agudo, nefropatia, linfopenia, elevação dos ANA e anti-dsDNA). Histologicamente (H&E, x100), focos de acantose com alterações da maturação epidérmica (*inset*, H&E, x200) compatíveis com recidiva de LE agudo, dermite de interface pauci-inflamatória e tom basofílico da derme reticular (depósitos mucinosos).

generalizados. Inclui duas principais variantes clínicas: a anular ou policíclica e a papular-escamosa ou psoriasiforme, embora alguns doentes desenvolvam características de ambas. Estas variantes clínicas não têm implicações no prognóstico<sup>4,6</sup>.

Os achados serológicos típicos do LE subagudo incluem, para além da positividade dos ANA em 60-80% dos casos,<sup>4</sup> a elevação dos anticorpos anti-Ro/SSA (70-90%) e anti-La/SSB (30-50%), embora estes não sejam essenciais para o diagnóstico.

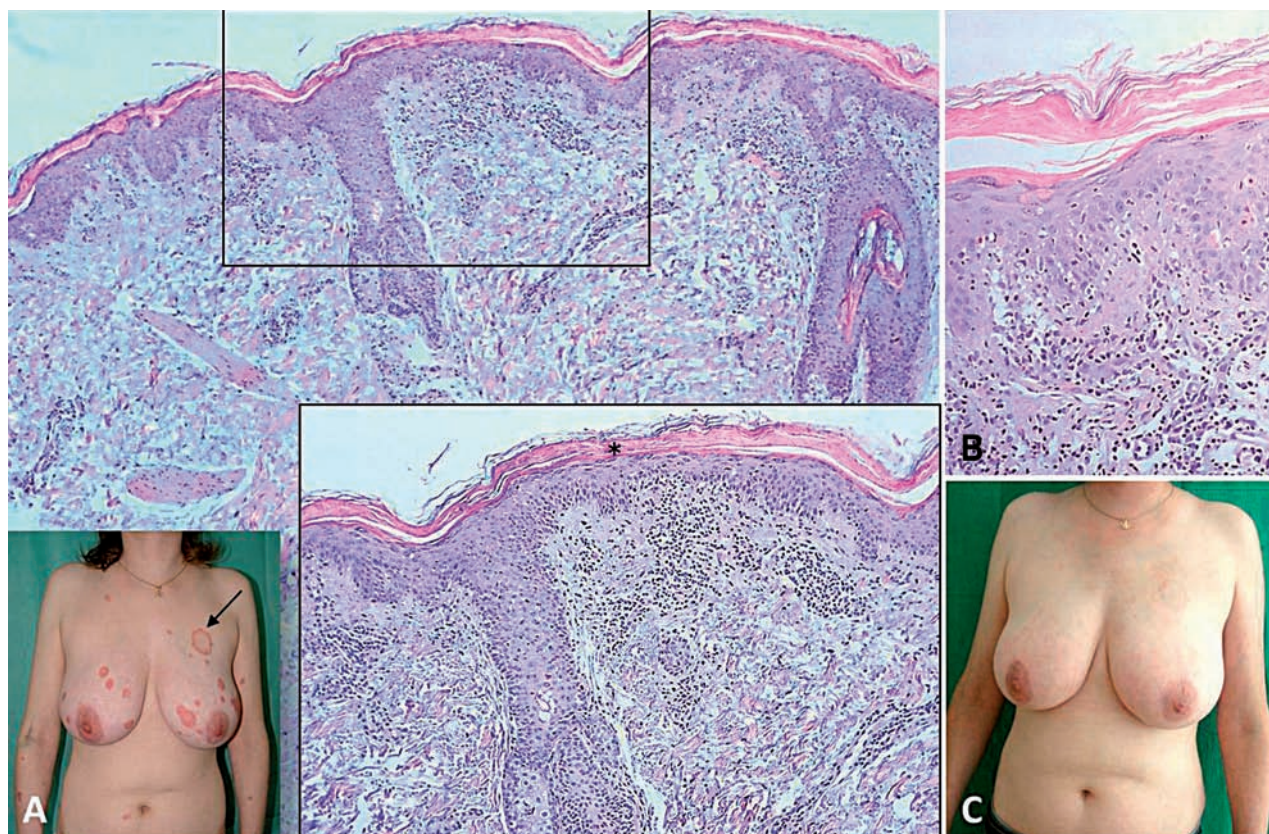
Histologicamente, as alterações do tipo degenerativo dos queratinócitos basais são mais acentuadas do que no LE agudo, com a presença de queratinócitos apoptóticos (corpos citóides) em níveis suprabasais (Fig. 3B). A exocitose de linfócitos com satelitose ao redor dos corpos citóides é uma alteração característica (Fig. 3B)<sup>16</sup>. Habitualmente, o infiltrado inflamatório é superficial e a



**Fig 3** - Lúpus eritematoso subagudo. **A.** Doente do sexo feminino, 62 anos, variante anular/ policíclica. Histologicamente (H&E, x100), aparente atrofia e esboço de retificação da epiderme, com redução ou ausência da camada de células granulares. Hialinização da derme papilar. Em pormenor (*inset*, H&E, x400), alterações do tipo degenerativo da interface associadas a infiltrado inflamatório mononucleado intersticial e perivascular na derme superficial. **B.** Doente do sexo feminino, 41 anos, variante papular-escamosa / psoriasiforme, elevação dos ANA e anti-Ro. Histologicamente (H&E, x100), dermite de interface com acentuadas alterações degenerativas e derme com infiltrado inflamatório mononucleado denso em banda. Corpos citóides proeminentes e em localização suprabasal. Pormenor da exocitose de linfócitos (*inset*, H&E, x400) com satelitose (*círculos azuis*) em redor de corpos citóides.



## Artigo de Revisão



**Fig 4** - Lúpus eritematoso subagudo induzido pela terbinafina. **A.** Doente do sexo feminino, 37 anos, erupção cutânea em placas, anulares, assintomáticas dispersas pelo tronco e membros superiores com aparecimento 7 dias depois do início de terbinafina (250mg/dia, p.o.), devido lesão única de tinha do corpo (seta preta), confirmada por cultura com isolamento de *Trichophyton rubrum*. Analiticamente, elevação dos ANA, anti-Ro e anti-La. Histologicamente (H&E, x40; inset, x100), epiderme com hiperqueratose orto- e paraqueratósica focal (\*), dermite de interface e matriz basofílica entre as fibras de colagénio da derme, resultante de depósitos mucinosos. **B.** Corpos citoides dispersos, num padrão de tipo citotóxico (H&E, x400). **C.** Resolução das lesões de LE subagudo, acompanhada de normalização das alterações serológicas.

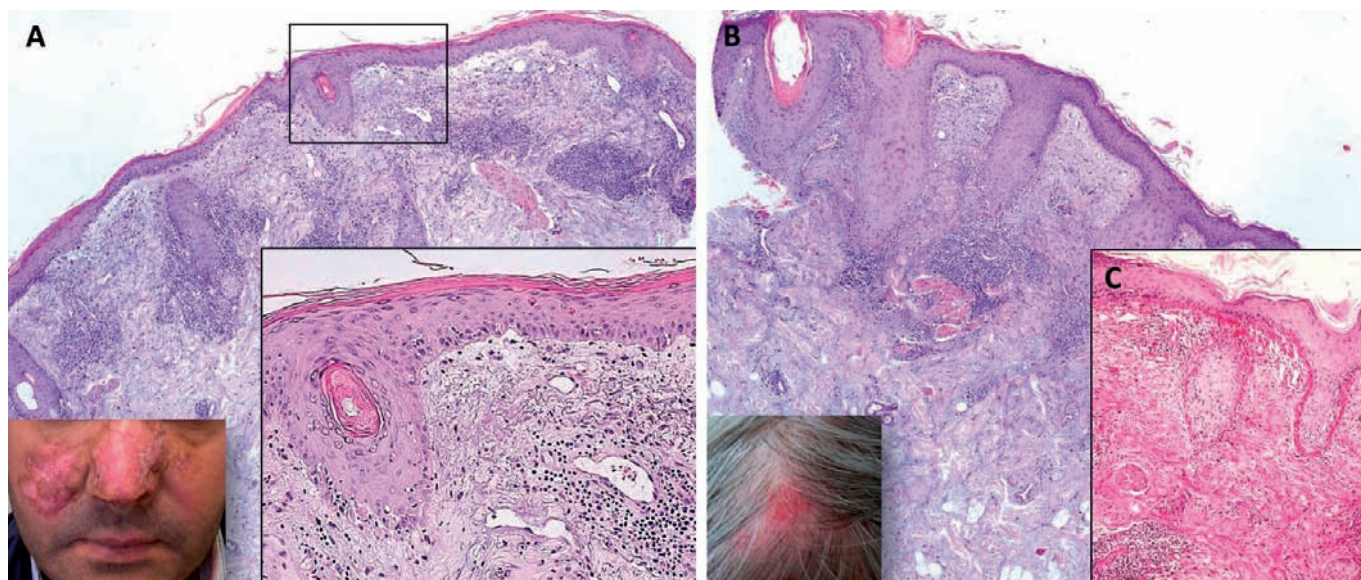
dermite de interface pode conter um padrão híbrido: alternância de áreas pauci-inflamatórias com áreas de infiltrado denso em banda<sup>8,10</sup>. Cursa frequentemente com atrofia epidérmica (Fig. 3A), com diminuição ou mesmo ausência da camada de células granulares<sup>9,10</sup>. Em geral, a membrana basal está moderadamente espessada e a identificação dos depósitos de mucopolissacarídeos ácidos na derme é útil no diagnóstico diferencial, sobretudo com dermatoses liquenóides.

### 2.1. LÚPUS SUBAGUDO INDUZIDO POR FÁRMACOS

Embora estejam descritos casos de LE cutâneo agudo, subagudo e crónico, induzidos por fármacos, o LE subagudo é o mais frequentemente reportado<sup>17</sup>. Este diagnóstico estabelece-se quando, na ausência de um

diagnóstico prévio de LE, o doente desenvolve manifestações clínicas e serológicas compatíveis com a forma idiopática, mas temporalmente relacionadas com a exposição a um determinado fármaco, com resolução das lesões após a sua suspensão<sup>18</sup>. A terbinafina (Fig. 4) foi recentemente implicada como o fármaco causal mais frequente de LE subagudo num estudo Sueco<sup>19</sup>.

Os achados histopatológicos incluem características do LE subagudo idiopático, nomeadamente dermite de interface com corpos citoides a vários níveis da epiderme (Fig. 4B) e depósitos mucinosos na derme. No entanto, nesta forma induzida por fármacos observa-se, frequentemente, hiperqueratose orto e paraqueratósica focal<sup>10</sup> (Fig. 4A), infiltrado inflamatório perivascular na derme profunda<sup>8</sup> e a presença de ocasionais eosinófilos intersticiais e perivascular<sup>20</sup>.



**Fig 5** - Lúpus eritematoso discóide clássico. **A.** Doente do sexo masculino, 40 anos, lesões em placa, eritematosas, com atrofia central, discromia periférica e escama aderente. Histologicamente (H&E, x40), epiderme retinizada, com hiperqueratose ortoqueratósica, infiltrado inflamatório mononucleado denso, perivascular e perianexial, na derme superficial e profunda. Em pormenor (*inset*; H&E, x200), queratose folicular, dermite de interface envolvendo, predominantemente, as unidades pilosebáceas, e ectasias vasculares na derme superficial. **B.** Doente do sexo feminino, 65 anos, lesão em placa, eritematosa, infiltrada, no couro cabeludo, associada a alopecia. Histologicamente (H&E, x40), orifícios foliculares dilatados com hiperqueratose folicular e atrofia das glândulas sebáceas. Dermite de interface peri folicular e tom basofílico da derme reticular (depósitos mucinosos). **C.** Espessamento irregular da membrana basal da epiderme (PAS, x100).

### 3. LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO CRÔNICO

#### 3.1. LÚPUS ERITEMATOSO DISCÓIDE

##### 3.1.1. CLÁSSICO

Trata-se do subtipo mais comum de LE cutâneo crônico e caracteriza-se por placas arredondadas, eritematosas, infiltradas, por vezes, com discromia periférica e escama aderente, que quando removida exibe, tipicamente, espículas queratósicas na superfície inferior, denominadas como “*carpet tack*” na literatura anglo-saxónica. As lesões evoluem, tipicamente, para cicatrizes atróficas<sup>21</sup>, estando descrita a ocorrência de carcinoma espinhocelular em lesões de longa duração<sup>4</sup>. Na sua forma localizada, atingindo apenas a cabeça e o pescoço, associa-se a um risco de aproximadamente 5% de LE extracutâneo, que aumenta para 20% na forma generalizada<sup>4,6</sup>. O envolvimento facial é comum (Fig. 5A), com predileção pelas áreas peri-orificiais<sup>9</sup>. O couro cabeludo, as sobrancelhas e a pele da barba podem ser atingidos com risco de evolução para alopecia cicatricial secundária à destruição dos folículos pilosos (Fig. 5B); pode cursar com envolvimento ungueal<sup>4</sup>.

É possível detetar títulos baixos de ANA em cerca

de um terço dos doentes com LE discóide clássico, mas sem associação a maior risco de doença extracutânea<sup>4,6,8</sup>.

Histologicamente observa-se hiperqueratose ortoqueratósica, atrofia epidérmica e dilatação dos orifícios foliculares, com queratose folicular que, em regra, é exuberante (Fig. 5B) e responsável pelo sinal clínico “*carpet tack*”<sup>10</sup>. A dermite de interface envolve, preferencialmente, a unidade pilosebácea, com atrofia ou mesmo perda das glândulas sebáceas (Fig. 5A)<sup>4</sup>. O termo LE discóide foliculotrópico refere-se à inflamação com degenerescência vacuolar centrada no epitélio folicular, sem evidência de dermite de interface interfolicular (Fig. 5B)<sup>9</sup>. A extensão em profundidade do infiltrado inflamatório mononucleado, perivascular e perianexial, é responsável pela infiltração das lesões do LE discóide. Este infiltrado pode ser menos exuberante com a evolução das lesões, sendo substituído por tecido fibroso<sup>8,10</sup>. A membrana basal epidérmica é, caracteristicamente, espessa, como se pode evidenciar com a coloração PAS (Fig. 5C); a presença de depósitos mucinosos resulta geralmente no aspeto basofílico entre as fibras de colagénio da derme reticular (Fig. 5B), e deve ser confirmada pela coloração do ferro coloidal<sup>10</sup>.



## Artigo de Revisão

### 3.1.2. HIPERTRÓFICO/ VERRUCOSO

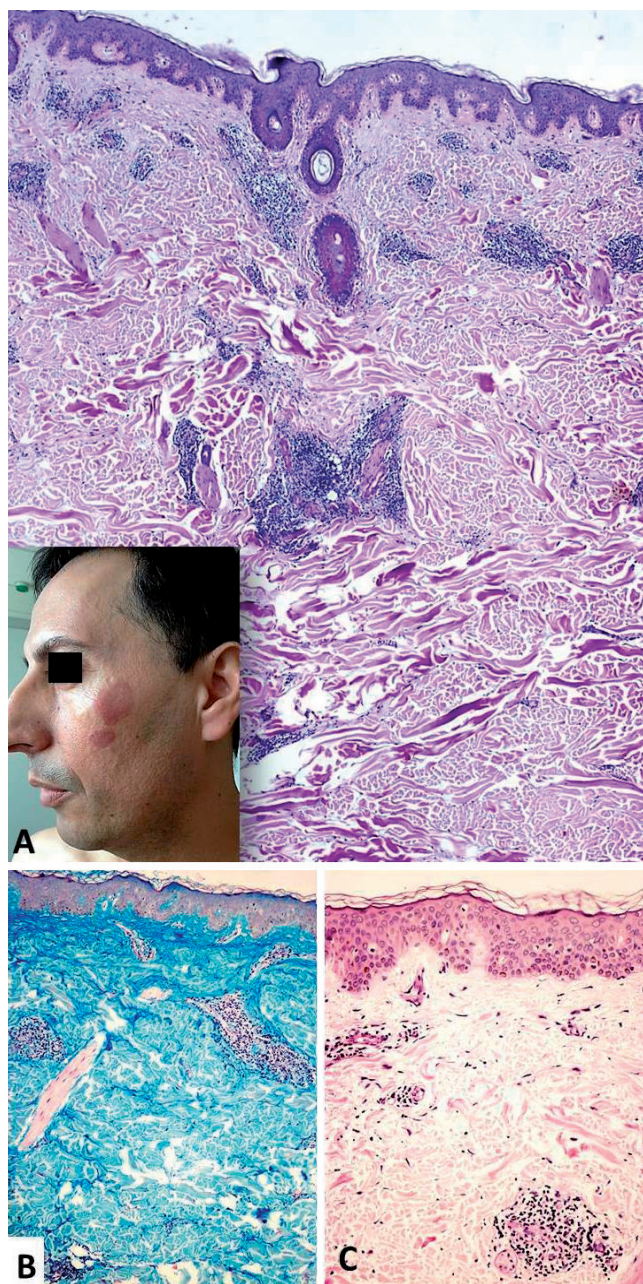
Esta variante rara de LE discóide caracteriza-se por lesões em placa eritemato-violáceas com hiperqueratose central proeminente, localizadas, mais frequentemente, na face, palmas e plantas,<sup>8</sup> podendo ser precipitadas pelo traumatismo cutâneo (fenómeno de Koebner)<sup>4</sup>. Histologicamente, as alterações típicas do LE discóide clássico são acompanhadas por hiperqueratose exuberante, acantose irregular com esboço de hiperplasia pseudoepiteliomatosa e atipia das células da camada basal, podendo mimetizar queratoacantoma ou carcinoma espinhocelular<sup>10,22</sup>.

### 3.1.3. MUCOSO

A mucosa oral é a mais frequentemente atingida, embora as mucosas anogenital, nasal e a conjuntiva também possam ser afetadas. Não existe uma correlação evidente entre o envolvimento das mucosas e o tipo de lesões cutâneas, nem com a atividade sistêmica do LE<sup>23</sup>. No palato e na mucosa bucal, o aspeto clínico inicial de máculas eritematosas e indolores evolui, em regra, para placas atróficas esbranquiçadas, com bordos irregulares, que podem ulcerar, provocando dor<sup>24</sup>. Estas lesões podem simular, clínica e histologicamente (mucosite de interface), líquen plano oral, sendo que a IFD pode ser útil neste diagnóstico diferencial<sup>4,23</sup>. As lesões ulceradas persistentes ou com assimetria nodular devem ser atempadamente biopsadas pelo risco de transformação maligna<sup>6</sup>.

### 3.2. LÚPUS ERITEMATOSO TÚMIDO

O LE túmido é uma das variantes mais fotossensíveis, em que as alterações da interface específicas de LE cutâneo são escassas ou virtualmente ausentes; na maioria dos casos não há evidência de doença extracutânea ou positividade de auto-anticorpos, sendo controverso se este é um verdadeiro subtipo de LE cutâneo ou uma entidade independente<sup>6,10,25</sup>. Caracteriza-se clinicamente por pápulas e placas eritemato-violáceas, urticariformes e edematosas, não cicatriciais, sem evidência de escama suprajacente<sup>4</sup>. Histologicamente consiste em alterações na derme (papilar e reticular), que incluem infiltrado inflamatório mononucleado perivascular e perianexial (Fig. 6A) e depósitos abundantes de mucina (Fig. 6B), num padrão que pode lembrar o LE discóide foliculotrópico, embora sem espessamento da membrana basal da epiderme (Fig. 6C), nem dermite de interface perifolicular<sup>8,26</sup>. Esta histopatologia típica, associada à fotossensibilidade e à resposta excelente aos antimaláricos, configura esta entidade no espectro do LE cutâneo<sup>27</sup>.



**Fig 6** - Lúpus eritematoso túmido. A. Doente do sexo masculino, 45 anos, lesões em placa, eritemato-violáceas, edematosas, sem escama e assintomáticas. Estudo analítico normal. Histologicamente (PAS após diastase, x40), infiltrado inflamatório mononucleado, exclusivamente perivascular e perianexial, na derme superficial e profunda. B. A abundância de depósitos de mucopolissacarídeos ácidos na derme realçada pelo ferro coloidal (x100). C. Epiderme e membrana basal sem alterações valorizáveis (PAS, x200).



### 3.3. PANICULITE LÚPICA

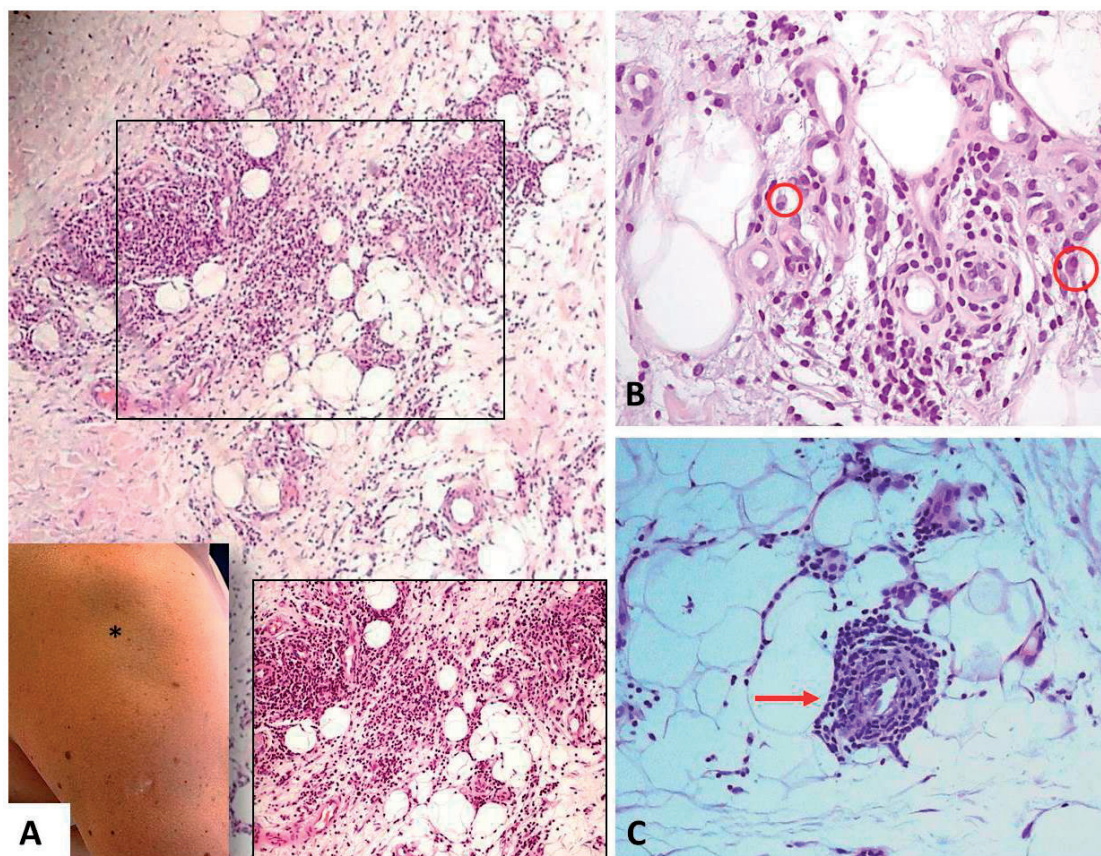
A paniculite lúpica cursa com nódulos subcutâneos firmes, 1 a 3 cm de maior diâmetro, que regridem ao longo do tempo, com atrofia da derme e do tecido celular subcutâneo, causando depressões cutâneas características, com infiltração (Fig. 7A), mais frequentes na cabeça, raiz dos membros, mamas e nádegas. A superfície cutânea pode ser normal ou associar-se a alterações de LE discóide, nomeadamente eritema, atrofia, hiperqueratose, nestes casos designa-se por LE profundo<sup>4</sup>. Estas lesões, em regra, são assintomáticas, mas podem calcificar ou ulcerar, provocando dor<sup>28</sup>. A pesquisa de auto-anticorpos é, frequentemente, negativa e os sintomas sistêmicos de LE, raramente presentes, são de gravidade reduzida<sup>4,8</sup>.

Histologicamente, a paniculite lúpica é predominantemente lobular, com infiltrado inflamatório mononucleado denso (Fig. 7A), por vezes com esboço

de folículos linfóides, 10 constituído por linfócitos, histiócitos e plasmócitos (Fig. 7B)<sup>4,29</sup>. Pode observar-se infiltração da parede dos vasos por linfócitos, com apagamento do contorno das células endoteliais e obliteração parcial do lúmen vascular, contendo ocasionalmente fibrina, um padrão de tipo "vasculite linfocítica" (Fig. 7C)<sup>4,10,29</sup>. A identificação ocasional de depósitos de mucina na derme pode ser útil no diagnóstico<sup>29</sup>. A necrose hialina dos adipócitos é gradualmente substituída por tecido fibroso nos estadios mais avançados da progressão das lesões subcutâneas<sup>30</sup>.

### 3.4. PERNIOSE LÚPICA DE HUTCHINSON

Este diagnóstico caracteriza-se clinicamente por pápulas e placas eritemato-violáceas em áreas acrais expostas ao frio e à humidade. Estas lesões podem evoluir para placas atróficas com telangiectasias e formação de cicatrizes, por vezes ulceradas, sendo



**Fig 7 -** Paniculite lúpica. **A.** Doente do sexo feminino, 50 anos, depressões crateriformes na raiz dos membros superiores (\*). Histologicamente (H&E, x40), paniculite, predominantemente lobular, com infiltrado inflamatório mononucleado denso (inset, H&E, x200). **B.** Infiltrado inflamatório constituído por linfócitos, histiócitos e plasmócitos (círculos vermelhos). **C.** Linfócitos na parede dos vasos com estenose do lúmen (seta vermelha, H&E, x400).

## Artigo de Revisão

habitualmente muito dolorosas<sup>4</sup>. Diferentes da perniose idiopática, nesta forma associada ao LE, as lesões tendem a persistir por mais tempo, para além dos meses frios e podem associar-se à presença de anticorpos anti-Ro<sup>31,32</sup>. Até 20% dos doentes desenvolvem, mais tarde, LE extracutâneo<sup>33</sup>. Histologicamente, a perniose lúpica caracteriza-se por dermite de interface, infiltrado inflamatório perivascular e depósitos de fibrina nos vasos da derme reticular; todavia, pode ser difícil o diagnóstico diferencial entre perniose lúpica e perniose idiopática<sup>10,34</sup>.

### IMUNOFLORESCÊNCIA DIRETA E IMUNO-HISTOQUÍMICA

A IFD consiste na emissão de luz brilhante visível com microscopia de fluorescência e permite identificar a deposição de imunoglobulinas e de componentes do complemento num padrão contínuo granular ou linear em banda na interface dermo-epidérmica<sup>8</sup>. A presença desta banda "lúpica" em pele não lesional e não foto exposta em doentes com lesões cutâneas de LE correlaciona-se com a presença e a gravidade da doença extracutânea, nomeadamente renal, bem como a positividade dos anticorpos anti-dsDNA<sup>8,35</sup>. A IFD é útil no diagnóstico de LE num contexto clínico e histopatológico adequado; no entanto, exige cuidados especiais na preservação a fresco e no processamento atempado do material de biópsia, bem como experiência na observação e interpretação das alterações características<sup>36</sup>. Não são raros os falsos negativos com esta técnica; estima-se uma variabilidade na taxa de positividade da IFD de 60 a 100% no LE cutâneo agudo, cerca de 60% no LE cutâneo subagudo, sendo neste caso, mais específica a IFD em redor dos queratinócitos da camada basal, que correspondem a depósitos granulares de imunoglobulinas (anti-Ro) e a componentes do complemento. No LE cutâneo discóide a positividade da IFD ultrapassa os 90%, sobretudo em lesões com mais de 3 meses de evolução e não localizadas no tronco,<sup>37</sup> facto relevante na seleção das lesões a biopsar. Na paniculite lúpica pode identificar-se depósitos IFD positivos na parede dos vasos da derme e do tecido celular subcutâneo. Em regra, a IFD é negativa no LE túmido<sup>6,8,27</sup>.

A realização de imunohistoquímica em blocos de parafina de tecidos fixados em formol poderá ser uma alternativa de grande utilidade para ultrapassar os constrangimentos e cuidados especiais necessários com a IFD. Magro e Dyrsen<sup>36</sup> exploraram esta técnica

com o recurso a imuno-reagentes específicos, C3d e C4d, que são produtos estáveis da degradação do complemento e reportaram a deposição destes produtos na junção dermo-epidérmica em casos de LE agudo e discóide ou no núcleo dos queratinócitos em casos de LE subagudo; não identificaram qualquer imunorreatividade nos casos de LE túmido. No entanto, esta técnica não foi reproduzível por outros autores.

### BIBLIOGRAFIA

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011; 365:2110-21.
2. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64:2677-86.
3. Albrecht J, Berlin JA, Braverman IM, Callen JP, Connolly MK, Costner MI, et al. Dermatology position paper on the revision of the 1982 acr criteria for systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004; 13:839-49.
4. Obermoser G, Sontheimer RD, Zelger B. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates. *Lupus.* 2010; 19:1050-70.
5. Shatley MJ, Walker BL, McMurray RW. Lues and lupus: Syphilis mimicking systemic lupus erythematosus (sle). *Lupus.* 2001; 10:299-303.
6. Costner MI, Sontheimer RD. Lupus erythematosus. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 8<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw Hill; 2012 p.1909-1926.
7. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 1981; 4:471-5.
8. Crowson AN, Magro C. The cutaneous pathology of lupus erythematosus: A review. *J Cutan Pathol.* 2001; 28:1-23.
9. Rothfield N, Sontheimer RD, Bernstein M. Lupus erythematosus: Systemic and cutaneous manifestations. *Clin Dermatol.* 2006; 24:348-62.
10. Sepehr A, Wenson S, Tahan SR. Histopathologic manifestations of systemic diseases: The example of cutaneous lupus erythematosus. *J Cutan Pathol.* 2010;37 Suppl 1:112-24.
11. Crowson AN, Mihm MC, Jr., Magro CM. Cutaneous



## Artigo de Revisão

- vasculitis: A review. *J Cutan Pathol.* 2003; 30:161-73.
12. Lipsker D, Saurat JH. Neutrophilic cutaneous lupus erythematosus. At the edge between innate and acquired immunity? *Dermatology.* 2008; 216:283-6.
  13. Yell JA, Allen J, Wojnarowska F, Kirtschig G, Burge SM. Bullous systemic lupus erythematosus: Revised criteria for diagnosis. *Br J Dermatol.* 1995; 132:921-8.
  14. Rappersberger K, Tschachler E, Tani M, Wolff K. Bullous disease in systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 21:745-52.
  15. Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus: A cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol.* 1979; 115:1409-15.
  16. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC, Jr. Interface dermatitis. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132:652-66.
  17. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res.* 2009; 301:99-105.
  18. Marzano AV, Vezzoli P, Crosti C. Drug-induced lupus: An update on its dermatologic aspects. *Lupus.* 2009; 18:935-40.
  19. Gronhagen CM, Fored CM, Linder M, Granath F, Nyberg F. Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: A population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden. *Br J Dermatol.* 2012; 167:296-305.
  20. Crowson AN, Magro CM. Recent advances in the pathology of cutaneous drug eruptions. *Dermatol Clin.* 1999; 17:537-60.
  21. Al-Refu K, Goodfield M. Scar classification in cutaneous lupus erythematosus: Morphological description. *Br J Dermatol.* 2009; 161:1052-8.
  22. Perniciaro C, Randle HW, Perry HO. Hypertrophic discoid lupus erythematosus resembling squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 1995; 21:255-7.
  23. Nico MM, Vilela MA, Rivitti EA, Lourenco SV. Oral lesions in lupus erythematosus: Correlation with cutaneous lesions. *Eur J Dermatol.* 2008; 18:376-81.
  24. Orteu CH, Buchanan JA, Hutchison I, Leigh IM, Bull RH. Systemic lupus erythematosus presenting with oral mucosal lesions: Easily missed? *Br J Dermatol.* 2001; 144:1219-23.
  25. Kuhn A, Richter-Hintz D, Oslislo C, Ruzicka T, Megahed M, Lehmann P. Lupus erythematosus tumidus--a neglected subset of cutaneous lupus erythematosus: Report of 40 cases. *Arch Dermatol.* 2000; 136:1033-41.
  26. Kuhn A, Sonntag M, Ruzicka T, Lehmann P, Megahed M. Histopathologic findings in lupus erythematosus tumidus: Review of 80 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48:901-8.
  27. Schmitt V, Meuth AM, Amler S, Kuehn E, Haust M, Messer G, et al. Lupus erythematosus tumidus is a separate subtype of cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2010; 162:64-73.
  28. Arai S, Katsuoka K. Clinical entity of lupus erythematosus panniculitis/lupus erythematosus profundus. *Autoimmun Rev.* 2009; 8:449-52.
  29. Massone C, Kodama K, Salmhofer W, Abe R, Shimizu H, Parodi A, et al. Lupus erythematosus panniculitis (lupus profundus): Clinical, histopathological, and molecular analysis of nine cases. *J Cutan Pathol.* 2005; 32:396-404.
  30. Chopra R, Chhabra S, Thami GP, Punia RP. Panniculitis: Clinical overlap and the significance of biopsy findings. *J Cutan Pathol.* 2010; 37:49-58.
  31. Sontheimer RD. Skin manifestations of systemic autoimmune connective tissue disease: Diagnostics and therapeutics. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004; 18:429-62.
  32. Magro CM, Crowson AN. The cutaneous pathology associated with seropositivity for antibodies to ssa (ro): A clinicopathologic study of 23 adult patients without subacute cutaneous lupus erythematosus. *Am J Dermatopathol.* 1999; 21:129-37.
  33. Hedrich CM, Fiebig B, Hauck FH, Sallmann S, Hahn G, Pfeiffer C, et al. Chilblain lupus erythematosus--a review of literature. *Clin Rheumatol.* 2008; 27:1341.
  34. Crowson AN, Magro CM. Idiopathic perniosis and its mimics: A clinical and histological study of 38 cases. *Hum Pathol.* 1997; 28:478-84.
  35. Provost TT, Andres G, Maddison PJ, Reichlin M. Lupus band test in untreated sle patients: Correlation of immunoglobulin deposition in the skin of the extensor forearm with clinical renal disease and serological abnormalities. *J Invest Dermatol.* 1980; 74:407-12.
  36. Magro CM, Dyrsen ME. The use of c3d and c4d immunohistochemistry on formalin-fixed tissue as a diagnostic adjunct in the assessment of inflammatory skin disease. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59:822-33.
  37. Weigand DA. Lupus band test: Anatomic regional variations in discoid lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 1986; 14:426-8.

365  
- 4<sup>\*</sup>  
-----  
361

dias para viver a vida...  
não a psoríase

Stelara<sup>®</sup> é o biológico  
mais eficaz em doentes  
com psoríase em placas  
moderada a grave, nos  
momentos mais relevantes  
na prática clínica<sup>2\*\*</sup>



Medalhas Prix Galien<sup>\*\*</sup>



2010  
Canadá  
Innovative Product Award



2011  
USA  
Innovative Product Award



2012  
França  
International Laureate

\* 4 administrações por ano, após 2 administrações iniciais. \*\* Stelara<sup>®</sup> demonstrou ser o tratamento biológico mais eficaz nos momentos mais relevantes na prática clínica: no momento final de indução (24 semanas) e no de falência terapêutica primária (segundo RCM de cada biológico) em comparação com infliximab, adalimumab e etanercept.

**STELARA** 45mg solução injetável em seringa pré-cheia. Cada seringa pré-cheia, de administração única, de 0,5ml contém 45mg de ustecinumab. **Indicações terapêuticas Psoríase em placas:** STELARA<sup>®</sup> é indicado no tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que não responderam, ou que têm uma contraindicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato (MTX) e radiação ultravioleta A associada à administração de psoraleno (PUVA). **Artrite psoriática (APs):** STELARA<sup>®</sup>, isoladamente ou em associação com MTX, é indicado no tratamento da artrite psoriática ativa em doentes adultos quando a resposta terapêutica a medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (MARMD) não biológicos tenha sido inadequada. **Posologia e modo de administração STELARA**<sup>®</sup> deverá ser utilizado sob a orientação e supervisão de um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da psoríase ou artrite psoriática. Administração por via subcutânea. Evitar as áreas da pele com lesões de psoríase. Em doentes que possam autoinjetar STELARA<sup>®</sup>, deve ser assegurado treino, seguimento e monitorização do tratamento. **Adultos e Idosos:** Doentes com peso corporal ≤ 100kg, 45mg na semana 0 seguida de uma dose de 45mg na semana 4, e depois repetida cada 12 semanas. Doentes com peso corporal > 100kg, 90mg na semana 0, seguida de uma dose de 90mg na semana 4 e depois repetida cada 12 semanas. A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem qualquer resposta ao tratamento até às 28 semanas. **Idosos (≥ 65 anos):** Não são necessários ajustes posológicos nestes doentes. **Crianças <18 anos:** Não é recomendada a utilização de STELARA<sup>®</sup>. **Compromisso das funções renal e hepática:** STELARA<sup>®</sup> não foi estudado nestas populações de doentes. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Infecção ativa clinicamente relevante (p.e. tuberculose ativa). **Efeitos indesejáveis:** Reações adversas graves: Reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia; Infecções graves; Doenças malignas. **Frequentes:** Infecções dentárias, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, tonturas, cefaleias, dor orofaríngea, diarreia, náuseas, prurido, dor de cabeça, dor nas costas, dor no local de injeção, dor no local da injeção. **Pouco frequentes:** Celulite, herpes zoster, infecção viral do trato respiratório superior, reações de hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária), depressão, paralisia facial, congestão nasal, psoríase pustular, reações no local de injeção (incluindo hemorragia, hematoma, induração, edema e prurido). **Raro:** Reações de hipersensibilidade graves (incluindo anafilaxia, angioedema). **Outros:** Imunogenicidade (desenvolvimento de anticorpos ao ustecinumab) **Titular da Autorização de Introdução no Mercado (A.I.M.):** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse - Bélgica. I Número (s) da Autorização de Introdução no Mercado: EU/1/08/494/003 I Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Para mais informações, por favor, contactar o Representante Local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado: Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda, Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A 2734 - 503 BARGARENA. As informações apresentadas não dispensam a consulta do RCM completo. Versão do RCM resumido: 7

**Referências:** 1. Resumo das Características do Medicamento - Stelara<sup>®</sup>; 2. Puig L, et al. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. JEADV 2013. Doi:10.1111/jdv.12238. 3. Informação disponível em [http://eng.prix-galien-canada.com/2010\\_Galien\\_Awards.html](http://eng.prix-galien-canada.com/2010_Galien_Awards.html) 4. Informação disponível em <http://www.galienfoundation.org/hall-of-fame/pgu.php> 5. Informação disponível em <http://www.prixgalien.com/en/> I Material promocional emitido em janeiro de 2014 I PHPT/STE/0913/0015b

[www.psolarat.pt](http://www.psolarat.pt) | [www.psoríase360.com.pt](http://www.psoríase360.com.pt)

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo | 2734-503 BARGARENA | [www.janssen.pt](http://www.janssen.pt)

Sociedade por quotas | Matriculada na Conservatória do Registo Comercial de Oeiras, sob o n.º 10576 | Capital Social €2.693.608,64 | N.º Contribuinte 500189412

# CICATRIZES DE ACNE VULGARIS - REVISÃO DE TRATAMENTOS

Natacha Allgayer

Biomédica Esteta/ Medical Aesthetician; Laboratório Toxigen, Universidade Luterana do Brasil, Brasil

**RESUMO** – A acne vulgaris é uma doença comum na sociedade, afetando particularmente adolescentes e adultos jovens. Muitas vezes a acne resulta em danos secundários, sob a forma de cicatrizes, que podem gerar efeitos psicológicos negativos. Atualmente existem vários tratamentos para os diferentes tipos de cicatrizes levando a um desafio terapêutico complexo. Por esses motivos o artigo busca através de uma revisão bibliográfica, descrever uma das classificações para os diferentes tipos de cicatrizes de acne vulgaris com os respectivos melhores tratamentos. A pesquisa serve como auxílio aos profissionais habilitados para tais procedimentos estéticos, no desenvolvimento de um plano de tratamento para cicatrizes, facilitando a atuação correta dos mesmos.

**PALAVRAS-CHAVE** – Acne vulgaris; Cicatriz/tratamento.

## SCARS OF ACNE VULGARIS - REVIEW OF TREATMENTS

**ABSTRACT** – Acne vulgaris is a common disease in society, particularly affecting teenagers and young adults. Acne often results in secondary damage in the form of scarring that can generate negative psychological effects. Currently there are several treatments for the different types of scars leading to a complex therapeutic challenge. For these reasons the article seeks, through a literature review, describing one of the classifications for different types of scars from acne vulgaris with their best treatments. The research serves as an aid to qualified professionals for such cosmetic procedures, developing a plan of treatment for scars, facilitating the proper operation thereof.

**KEY WORDS** – Acne vulgaris; Cicatrix/therapy.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*No sponsorship or scholarship granted.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Maio/May 2014; Aceite/Accepted – Agosto/August 2014

### Correspondência:

Dr<sup>a</sup>. Natacha Allgayer

Rua Hermes da Fonseca, nº112

Portão Velho, CEP 93180-000

Rio Grande do Sul, Brasil

Email: natachaallgayer@gmail.com



# Artigo de Revisão

## INTRODUÇÃO

A acne vulgaris afeta até 80% das pessoas entre 11 a 30 anos de idade<sup>1</sup>. Mas pode afetar todas as faixas etárias. É uma doença inflamatória crônica, multifatorial, da unidade pilossebácea. As lesões de acne acometem preferencialmente a face, o pescoço, a parte superior das costas, o tórax, e a parte superior dos braços<sup>2</sup>.

A patogênese da acne é atualmente atribuída a vários fatores, tais como a hiperplasia sebácea com hiperseborreia, a hipercornificação ductal folicular, alterações da flora microbiana da pele, com colonização do *Propionibacterium acnes* e o surgimento de mediadores inflamatórios ao redor da derme e no folículo<sup>3</sup>.

A lesão inicial (comedão) mostra obstrução do infundíbulo folicular por células cornificadas, levando à dilatação. Lesões mais tardias revelam ruptura do folículo, com linfócitos, neutrófilos e macrófagos. E pode ser observada a formação de cicatriz<sup>2</sup>. Essas lesões inflamatórias que podem resultar nas cicatrizes permanentes, dependem do atraso no tratamento e são mais comuns em pacientes com acne persistente pertencente ao grupo de 25 a 44 anos de idade, presentes em até 95% desses indivíduos<sup>4</sup>. As cicatrizes individuais podem variar muito em tipo, dimensão, profundidade e, com diferentes cicatrizes torna-se necessário abordagens com diferentes tratamentos<sup>5</sup>.

Os tipos de cicatrizes de acne incluem as hipertróficas, quelóides e atróficas. Oitenta a 90% das pessoas com cicatrizes de acne possuem cicatrizes atróficas, a minoria mostra cicatrizes hipertróficas e quelóides<sup>3</sup>. Cicatrizes atróficas de acne causam perda de colágeno e de gordura subcutânea na derme após moderada ou grave infecção<sup>1</sup>. Elas podem ser superficiais ou profundas do tipo furador de gelo (*ice-pick*), onduladas (*rolling*) ou em forma de caixa (*boxcar*)<sup>2</sup>. Cicatrizes hipertróficas e cicatrizes quelóides são associadas com a deposição de colágeno em excesso e diminuição da atividade da colagenase<sup>3</sup>.

A cicatrização da acne pode ser profundamente perturbadora para os pacientes, muitas vezes resultando na diminuição da auto-estima e da qualidade de vida, particularmente em jovens<sup>5</sup>. Com base nesse dano físico e psicológico, designado como cicatriz, realizou-se uma pesquisa de artigos científicos em bancos de dados eletrônicos como *PubMed* e *SciELO*, assim como em livros de dermatologia tendo a intenção de descrever os principais tipos de cicatrizes de acne vulgaris e os específicos e melhores tratamentos para as mesmas.

## TRATAMENTOS

Tratamentos para cicatrizes de acne devem refletir em várias considerações como custos, gravidade das lesões, objetivos do profissional habilitado para os procedimentos, expectativas do paciente, efeitos colaterais, psicológicos ou efeito emocional para o paciente, e medidas de prevenção. Tendo em vista que o objetivo final de qualquer intervenção é para a melhoria, não para uma cura total ou perfeição<sup>6</sup>.

Atualmente um grande número de opções estão disponíveis para o tratamento de cicatrizes de acne, que incluem peeling químico, dermoabrasão, microdermoabrasão, agulhamento da pele, laser ablativo e não ablativo, preenchedores dérmicos, e cirurgias técnicas como a subincisão ou excisão. Dependendo do tipo e da extensão da cicatriz, uma abordagem multimodal é geralmente necessária para fornecer resultados satisfatórios. Sendo importante saber que as cicatrizes de acne no peito, costas e ombros são muito mais resistentes ao tratamento do que as cicatrizes na face<sup>7</sup>. A seguir, uma descrição breve dos tratamentos citados.

**Peelings:** os peelings superficiais penetram apenas na epiderme, podem ser usados para melhorar o tratamento de uma variedade de condições, incluindo acne, melasma, discromias, fotodano e as queratoses actínicas. Peelings de média profundidade penetram na derme papilar, e podem ser utilizados para discromia, múltiplas queratoses solares, cicatrizes superficiais, e distúrbios pigmentares. Peelings profundos, que atingem a derme reticular, podem ser utilizados para o fotoenvelhecimento severo, rugas profundas, ou cicatrizes. Algumas condições dermatológicas, incluindo rosácea, seborréia, dermatite atópica, psoríase, podem aumentar os riscos de problemas pós as aplicações, principalmente dos peelings profundos, tais como a exacerbação da doença, eritema excessivo e/ou prolongado. Peelings de média profundidade e profundos, não são recomendados para peles escuras, tipo IV-VI, devido a um alto risco de alterações pigmentares prolongadas ou permanentes<sup>8</sup>.

**Dermoabrasão:** a técnica consiste em remover mecanicamente a epiderme e a derme superficial média. Pode ser realizada manualmente pelo uso de lixas d'água ou por meio de aparelhos elétricos, onde lixas diamantadas ou escovas de aço são conectadas e usadas em movimentos rotatórios. A reepitelização ocorre a partir dos anexos da derme profunda. É contra-indicada em pacientes com acne em atividade, cicatrizes hipertróficas e queiloideanas, após queimadura, radiodermite, ptoses e etc. A dermoabrasão é

muito eficaz para o tratamento de cicatrizes, mas não é amplamente utilizado devido a salpicos de sangue e a necessidade de um elevado nível de habilidade para produzir excelentes resultados<sup>9</sup>.

**Microdermoabrasão:** é uma técnica superficial, minimamente invasiva de abrasão mecânica da pele utilizando uma corrente pressurizada de partículas abrasivas, tais como cristais de óxido de alumínio. Pode também ser realizada com uma ponta de diamante descartáveis ou reutilizáveis. Há ferimento superficial da pele, seguido por epitelização, estimulação do volume de células epidérmicas e pode também causar a estimulação e remodelação do colágeno dérmico<sup>10</sup>.

**Procedimento de agulhamento da pele:** *Dermaroller*: também chamado de "terapia de indução de colágeno" é realizado com agulhas que penetram cerca de 1,5 a 2mm na derme. A pele sangra por um curto tempo, desenvolve microfuros múltiplos na derme que iniciam a complexa cascata de fatores de crescimento resultando na produção de colágeno. Esse tratamento pode ser seguramente realizado em todas as cores e tipos de pele, pois há um menor risco de hiperpigmentação pós-inflamatória que outros procedimentos, como a dermoabrasão, peelings químicos e lasers. O tratamento não resulta em uma linha de demarcação entre a pele tratada e não tratada, como geralmente ocorre em outros tratamentos. Além de permitir o tratamento de áreas específicas da face, com um período de recuperação muito curto de 2 a 3 dias, sendo menos caro do que terapias com lasers<sup>11</sup>. É contra-indicado na presença de terapias anticoagulantes, infecções de pele, em pacientes que receberam tratamento anterior com injetáveis a pelo menos seis meses, e história pessoal ou familiar de cicatrizes hipertróficas ou quelóides<sup>12</sup>.

**Laser ablativo:** chamado de CO2 ou laser Er: YAG alvejam seletivamente o tecido contendo água da epiderme e da derme, causando reprodutíveis graus de vaporização da pele e feridas levando a remodelação com um novo colágeno e elastina. Esses lasers são muito eficazes no tratamento de cicatrizes de acne, mas também são mais dependentes do operador do que a nova geração de métodos e técnicas não ablativas. As técnicas ablativas são frequentemente associadas com inchaço, queimação, formação de crostas, com um tempo de inatividade significativo, no mínimo duas semanas, para os pacientes. Há também o risco de eritema pós-operatório, prolongado, com duração de semanas ou meses, permanente hipopigmentação, infecção, fibrose e ocasionalmente cicatrizes. Assim, devido a estas complicações potenciais, os pacientes

estão cada vez menos dispostos a escolhê-los, dando lugar aos não ablativos ou parcialmente ablativos, fracionados, que são terapias que estimulam remodelação do colágeno enquanto minimamente perturbam a epiderme<sup>13</sup>.

**Laser resurfacing fracionado:** utiliza uma técnica com base no princípio da fototermólise fracionada, que produz o rejuvenescimento e o remodelamento do colágeno ao criar milhares de feridas microscópicas, denominadas zonas microscópicas de tratamento (ZMTs), com proteção da pele adjacente. Atualmente o mais utilizado para cicatrizes é o laser CO2 ablativo com a técnica fracionada, que combina ablação do CO2 com um sistema de fototermólise<sup>14</sup>. Estes novos lasers foram capazes de superar os aspectos debilitantes dos lasers ablativos (efeitos colaterais) e não ablativos (eficácia limitada). A lesão provocada pelo laser fracionado associada com maior influência do laser (ou seja, uma maior profundidade) pode ser a melhor técnica em peles com cicatrizes de acne.

**Laser não ablativos:** eles aquecem a derme e podem fornecer modesta melhora de cicatrizes de acne, estimulando a remodelação do colágeno. Todos os subtipos de cicatrizes de acne podem ser melhorados por terapia não ablativa. Entre os lasers utilizados para esta indicação estão os dispositivos originalmente desenvolvidos para outros usos, tais como lasers pulsados-dye, aparelhos de luz pulsada intensa, e Q-switched, Nd: YAG lasers. No entanto, mais recentemente dispositivos não ablativos foram otimizados para atingir especificamente irregularidades estruturais. Por exemplo, uma série de tratamentos com laser infravermelho podem melhorar significativamente o contorno irregular associado a cicatrizes de acne<sup>15</sup>.

**Preenchedores:** colágenos injetáveis e muitos dos ácidos hialurônicos disponíveis são preparações de curta duração (cerca de 3-6 meses) para tratar adequadamente moderada a graves cicatrizes de acne, e o uso de tais produtos para esta finalidade exige um volume de injeção total significativa ao longo do tempo, com retratamentos frequentes, contribuindo para maiores custos e tempo de compromisso para o paciente. Além disso, um cuidado deve ser tomado caso houver fibrose sob a lesão, pois a deposição do enchimento pode ser irregular sob essa cicatriz, ocorrendo à extrusão do material de enchimento no qual a pele circundante toma a aparência pior<sup>11</sup>.

**Acido poli-L-lático:** é um polímero sintético, biocompatível, biodegradável que tem como função aumentar o volume da derme, através da produção endógena de fibroblastos e, posteriormente de colágeno.



## Artigo de Revisão

As melhorias graduais do tecido cutâneo duram até dois anos. É amplamente utilizado em toda Europa, nos Estados Unidos e em vários países para a restauração ou correção da lipoatrofia em pessoas portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Também já foi aprovado para uso na Europa, Brasil, Austrália e Canadá para correção estética de defeitos no volume facial, como em cicatrizes de acne<sup>1</sup>.

**Toxina botulínica:** pode ser usada para eliminar a tensão na borda da ferida produzida por forças musculares vizinhas da cicatriz. É uma adequada prática nestas circunstâncias, injetando-a superficialmente na altura do processo com uma dose baixa. A toxina pode ser combinada com agentes de enchimento na mesma sessão, ou como é mais comum, os enchimentos são aplicados duas semanas mais tarde, uma vez que o efeito é estabelecido<sup>16</sup>.

**Transplante autólogo de gordura:** tem sido testado com sucesso para o tratamento de cicatrizes de acne e tem a vantagem da biocompatibilidade completa. Gordura enxertada tem o potencial de longo prazo de duração, se for manuseada de forma não traumática e com uma colheita adequada, o que prova ser imprevisível nas mãos de muitos médicos. E há muitos fatores que estão envolvidos na sobrevivência da gordura autóloga, tais como seleção, local da colheita, a técnica de injeção, métodos de temperatura e de processamento, duração da gordura armazenada, assim como a idade do paciente. Outras possíveis desvantagens desta modalidade de tratamento incluem imprevisível colocação subdérmica e criação de um segundo local cirúrgico para colher a gordura<sup>5</sup>.

**Subincisão:** pode ser uma terapia útil de combinação com outras técnicas, como os lasers, para níveis moderados de cicatrizes, quebrando os anexos fibrosos das cicatrizes sob a pele e liberando a superfície das estruturas mais profundas. É feita pela introdução de uma agulha, em movimentos de vai-vem, que cortam o tecido fibroso, soltando a pele. Um hematoma resultante do trauma estimula a formação de tecido colágeno no local.

**Excisão:** nesse procedimento uma ferramenta de corte é utilizada para cortar cicatrizes individuais. A pequena ferida pode ser fechada suturas, ou cola de pele<sup>17</sup>.

Os tratamentos, transplante autólogo, subincisão, excisão e peelings profundos só podem ser realizados por médicos dermatológicas e/ou cirurgiões plásticos. E antes de realizar tratamento cirúrgico ou ablativo, é importante investigar se há história de tratamento com isotretinoína nos últimos 6 meses, assim como história

de cicatrizes hipertróficas ou quelóides para evitar problemas de cicatrização das feridas e formação de cicatrizes depois do tratamento<sup>18</sup>.

### TIPOS DE CICATRIZES DE ACNE VULGARIS COM TRATAMENTOS

As cicatrizes em furador de gelo (*ice-pick*) são depressões cilíndricas verticais profundas e estreitas situadas na região do infundíbulo. Em vista de sua profundidade, essas lesões são mais resistentes no tratamento. Pacientes com cicatrizes em *ice-pick* podem obter uma melhora significativa através da aplicação de TCA (ácido tricloroacético) a 65% - 100%, peeling profundo, sobre cicatrizes individuais, chamada de técnica de CROSS – reconstrução química de cicatrizes cutâneas. O *resurfacing* fracionário também é uma ótima opção para esse tipo de cicatriz, mas normalmente mais de um tratamento é necessário com essa técnica. E a melhora das cicatrizes se desenvolve ao longo de vários meses após o final dos tratamentos com laser, uma melhora gradual ao longo do tempo. Sendo que o padrão-ouro para a *ice-pick* são as técnicas de excisão<sup>2,4,17-19</sup>.



Fig 1 - Cicatriz *ice-pick*.<sup>20</sup>

As cicatrizes onduladas (*rolling*) são depressões superficiais mais facilmente evidenciadas pelas variações provocadas pela iluminação superficial. Essas lesões têm dimensões variáveis, geralmente juntam-se com as cicatrizes onduladas adjacentes e podem ser mais largas do que as puntiformes deprimidas. Seu aspecto deprimido reflete a fibrose subjacente da derme e dos tecidos adiposos subcutâneos. Para pacientes com cicatrizes *rolling* a subincisão proporciona uma melhora

## Artigo de Revisão

significativa. O procedimento de agulhamento da pele também pode ser realizado nesse tipo de cicatriz, visto que a maioria dos pacientes necessita de 3 tratamentos com quatro semanas de intervalo usando a profundidade de 2mm na derme. E os preenchedores são muito utilizados diretamente de baixo dessas cicatrizes<sup>2,11,17</sup>.

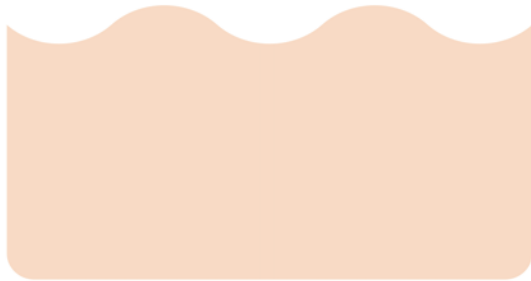


Fig 2 - Cicatriz rolling.<sup>20</sup>

As cicatrizes em forma de caixa (*boxcar*) são mais largas que as puntiformes deprimidas, mas menos profundas. Essas lesões têm formato oval ou circular bem definido. Nas cicatrizes *boxcar* todos os procedimentos podem ser realizados com uma maior facilidade para obter o êxito devido ao fato de serem, geralmente, mais superficiais. Dependendo do caso, cinco sessões sequenciais de ácido glicólico a 70% a cada duas semanas, mostram melhorias evidentes ao paciente. Agulhamento, dermoabrasão e laser fracionado são frequentemente utilizados na presença dessas cicatrizes<sup>2,4,11</sup>.

As cicatrizes hipertróficas são tipicamente rosa, e, com feixes de colágeno que permanecem dentro das

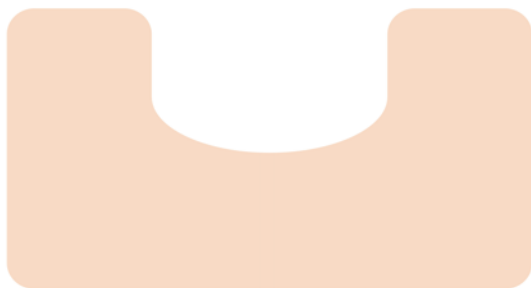


Fig 3 - Cicatriz boxcar.<sup>20</sup>

fronteiras original da lesão. A histologia dessas cicatrizes é semelhante à de outras cicatrizes dérmicas. Os lasers ablativos fracionados ajudam a suavizar essas cicatrizes elevadas, por ablação dos canais de colágeno condensados que contribuem para a espessura da cicatriz. Lasers ablativos e fracionados não ablativos devem ser usados com precaução para suavizar essas cicatrizes, porque seu dano térmico tem o potencial pró - fibrótico para engrossar ainda mais o tecido da cicatriz. O tratamento com laser ablativo fracionado pode também melhorar a entrega da droga tópica, corticosteróides, proporcionando um percurso teórico para a penetração da droga através de canais transepidermicos ablativos criados pelo laser<sup>3,21</sup>.

As quelóides formam pápulas e nódulos vermelho-púrpuras que proliferam além das fronteiras da ferida



Fig 4 - Cicatriz hipertrófica ou quelóide.<sup>20</sup>

original, histologicamente são caracterizadas por feixes espessos de colágeno hialino dispostos em espiral. Essas cicatrizes são mais comuns em pessoas de pele mais escura e ocorrem predominantemente no tronco. O laser de corante pulsado é amplamente conhecido por estimular a remodelação dérmica e a produção de colágeno, assim, tem sido usado para o tratamento de quelóides<sup>3,22</sup>.

É comum que os pacientes possuam mais de um tipo de cicatriz, portanto, tratamento único, tratamentos múltiplos, ou a terapia de combinação pode ser necessário.

### CONCLUSÃO

Cicatriz é uma complicação infeliz da acne vulgaris na população em geral. Quando o paciente já apresenta esses danos, o conhecimento de opções de tratamentos adequados é essencial. Há várias

## Artigo de Revisão

opções que podem ser adaptadas a cada necessidade do indivíduo, a tolerância, a metas, expectativas juntamente com avaliação do profissional. A atual pesquisa serve como auxílio aos profissionais habilitados para tais procedimentos estéticos, no desenvolvimento de um plano de tratamento para as cicatrizes.

### BIBLIOGRAFIA

1. Sadove R. Injectable Poly-L-Lactic Acid: A novel sculpting agent for the treatment of dermal fat atrophy after severe acne. *Aesth Plast Surg.* 2009; 33:113-6.
2. Avram MR, Tsao S, Tannous Z, Avram MM. Atlas colorido de dermatologia estética. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2008.
3. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC, Pastore F, Monfrecola G. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract.* 2010; 10:1-13.
4. Handog EB, Datuin MSL, Singzon IA. Chemical peels for acne and acne scars in Asians: evidence based review. *J Cutan Aesthet Surg.* 2012; 5(4):287-9.
5. O'Daniel TG. Multimodal management of atrophic acne scarring in the aging face. *Aesth Plast Surg.* 2011; 35:1143-50.
6. Rivera AE. Acne scarring: A review and current treatment modalities. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59(4): 659-76.
7. Taub AF, Garretson CB. Treatment of acne scars of skin types II to V by sublative fractional bipolar radiofrequency and bipolar radiofrequency combined with diode laser. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011; 4(10):18-27.
8. Rendon MI, Berson DS, Cohen JL, Roberts WE, Starker I, Wang B. Evidence and considerations in the application of chemical peels in skin disorders and aesthetic resurfacing. *Clin Aesthet Dermatol* 2010; 7:32-43.
9. Kede MP, Sabatovich O. *Dermatologia Estética.* 2<sup>ed</sup>. São Paulo: Editora Atheneu; 2009.
10. Khunger, N. Standard guidelines of care for acne surgery. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008; 74:28-36.
11. Fife D. Practical evaluation and management of atrophic acne scars tips for the general dermatologist. *Clin Aesthet Dermatol.* 2011; 8:50-7.
12. Doddaballapur S. Microneedling with dermaroller. *J Cutan Aesthet Surg.* 2010; 3(2):125-6.
13. Shah S, Alam M. Laser resurfacing pearls. *Semin Plast Surg.* 2012; 26(3):131-6.
14. Alster TS, Tanzi EL, Lazarus M. The use of fractional laser photothermolysis for the treatment of atrophic scars. *Dermatol Surg.* 2007; 33:295-9.
15. Alajlan AM, Alsuwaidan SN. Acne scars in ethnic skin treated with both non-ablative fractional 1,550 nm and ablative fractional CO2 lasers: comparative retrospective analysis with recommended guidelines. *Lasers Surg Med.* 2011; 43(8):787-971.
16. Goodman GJ. The use of botulinum toxin as primary or adjunctive treatment for post acne and traumatic scarring. *J Cutan Aesthet Surg.* 2010; 3(2):90-2.
17. Chandrashekar BS, Nandini AS. Acne scar subcision. *J Cutan Aesthet Surg.* 2010; 3(2):125-6.
18. Asilian A, Salimi E, Hosseini SM. Comparison of Q-Switched 1064-nm Nd: YAG laser and fractional CO2 laser efficacies on improvement of atrophic facial acne scar. *J Res Med Sci.* 2011; 16(9):1189-95.
19. Oh BH, Hwang YJ, Lee YW, Choe Y, Ahn KJ. Skin characteristics after fractional photothermolysis. 2011; 4:448-54.
20. Palmer A. Types of acne scars. 2008 [consultado em Dez 2013]. Disponível em: <http://acne.about.com/od/livingwithacne/tp/acnescartypes.htm>.
21. Esmat SM, Abdel HR, Abu ZO, Hosni HN. The efficacy of laser-assisted hair removal in the treatment of acne keloidalis nuchae; a pilot study. *Eur J Dermatol.* 2012; 22(5):645-50.
22. Jih MH, Kimyai AA. Laser treatment of acne vulgaris. *Semin Plast Surg.* 2007; 3:167-74.

# Cystiphane Biorga

Para um cabelo  
e unhas saudáveis

A experiência dos Laboratórios Bailleul com cistina desde 1949.

O reconhecimento nos tratamentos e cuidados do cabelo.  
Cistina, um elemento fundamental para o cabelo e unhas.



\*Estudo clínico sob controlo dermatológico realizado em 43 pacientes do Hospital de Saint Louis ( Paris )  
Apreciação dos pacientes constatada às 12 semanas



# Cystiphane Biorga

## COMPRIMIDOS - SUPLEMENTO ALIMENTAR

Cabelo e unhas

CISTINA DE  
ORIGEM  
VEGETAL

### UMA FÓRMULA TESTADA

#### Uma dosagem única de 2000 mg de cistina/dia

Aminoácido com enxofre essencial para a síntese da queratina.

- Principal proteína do cabelo e das unhas.
- Acção antioxidante.

### AGORA ENRIQUECIDA

#### + VITAMINA B6

- Contribui para a síntese normal de cisteína.

#### + ZINCO

Sal mineral antioxidante necessário para a formação da queratina

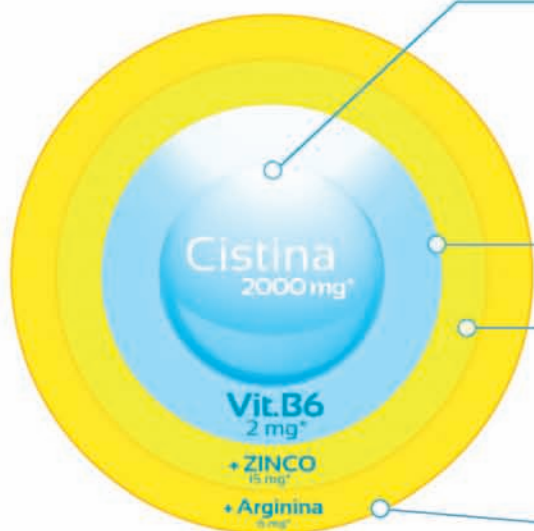
- contribui para a manutenção das unhas e cabelos normais
- contribui para a proteção das células do stress oxidativo

### COM:

#### ARGININA

Aminoácido que actua fortemente sobre o crescimento do cabelo.

- Melhora a irrigação das raízes graças ao seu efeito vasodilatador.



Caixa de 120 comprimidos  
= 1 mês  
CNP:7392571

### MODO DE UTILIZAÇÃO

- ▶ 4 comprimidos por dia a tomar durante as refeições 1 ou 2 vezes por dia, por um período mínimo de 3 meses

# RETALHO NASOGENIANO DE TRANSPOSIÇÃO COM PEDÍCULO SUPERIOR – PRINCÍPIOS E APLICAÇÕES FUNDAMENTAIS

Diogo Matos<sup>1</sup>, João Goulão<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology

**RESUMO** – O Retalho nasogeniano de transposição (RNGT) com pedículo superior tem diversas indicações na reconstrução de defeitos cirúrgicos da área centro-facial. Para além da sua indicação clássica, que permite reconstruir defeitos da asa do nariz, o RNGT é uma alternativa para todas as subunidades do nariz, excepto as mais superiores, inclusivamente para a ponta e defeitos de toda a espessura da asa. Adicionalmente permite reconstruir defeitos da região infraorbitária. É um retalho muito seguro e de execução relativamente fácil, com uma baixa ocorrência de complicações, desde que sejam cumpridos alguns princípios fundamentais.

**PALAVRAS-CHAVE** – Sulco nasogeniano; Retalhos cirúrgicos; Nariz; Face; Procedimentos cirúrgicos reconstrutivos.

## SUPERIORLY BASED NASOLABIAL TRANSPOSITION FLAP-FUNDAMENTALS

**ABSTRACT** – The nasolabial transposition flap, when performed with a superiorly placed pedicle, has multiple indications in mid-face surgical reconstruction. Apart from its primary indication in nasal ala reconstruction, the nasolabial transposition flap is an alternative for all the nasal subunits, except for the upper third ones. The nasal tip and full-thickness defects of the nasal ala are not exceptions. Moreover, it can also be employed in infraorbital surgical defects. It is an extremely safe and easy-to-perform flap, with a low incidence of complications, as long as some basic principles are observed.

**KEY-WORDS** – Nasolabial fold; Surgical flaps; Reconstructive surgical procedures; Nose; Face.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*No sponsorship or scholarship granted.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Agosto/August 2014; Aceite/Accepted – Setembro/September 2014

### Correspondência:

Dr. Diogo Matos

Serviço de Dermatovenereologia,  
Hospital Garcia de Orta,  
Avenida Torrado da Silva  
2801-951 Almada, Portugal  
Email: diogomatos.pt@gmail.com

# Dermatologia Cirúrgica

## INTRODUÇÃO

O domínio da cirurgia dermatológica passa pela utilização de retalhos e enxertos de pele, os quais permitem o encerramento de defeitos cirúrgicos complexos e/ou de grandes dimensões. Para este efeito, há um conjunto de retalhos considerados fundamentais para o treino inicial, dada a sua versatilidade e facilidade de execução. O retalho nasogeniano de transposição (RNGT) com pedículo superior encaixa nestas premissas, dado que, como se verá adiante, é extremamente versátil, permitindo reconstruir defeitos cirúrgicos em toda a área centro-facial. Para além disto, é de fácil execução, já que tem uma grande viabilidade, fruto de uma vascularização rica, e a sua execução, tecnicamente fácil, não coloca em risco estruturas vasculares e nervosas nobres. Estes aspectos revestem-se de particular importância dada a região anatómica na qual este pode ter utilidade. A área centro-facial, compreendendo o nariz e a região infraorbitária, alberga uma parte considerável dos tumores de pele não-melanoma de grandes dimensões, facto que, associado à escassez de pele redundante e à proximidade da pálpebra inferior, inviabiliza frequentemente o encerramento directo dos defeitos cirúrgicos, tornando necessária a utilização de enxertos ou retalhos locais.

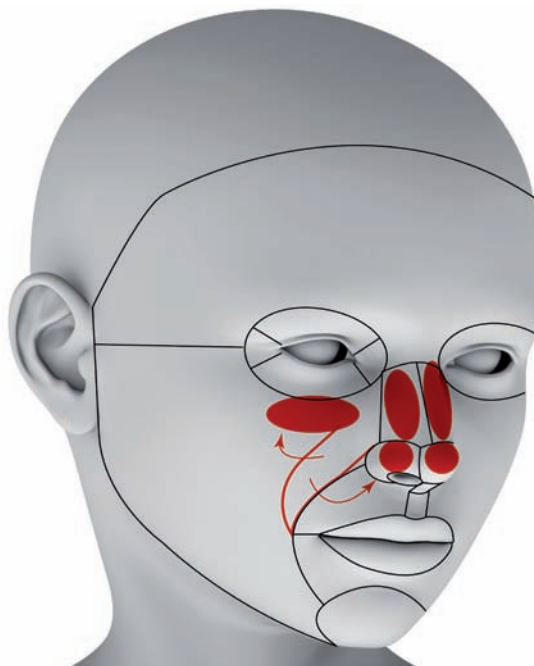
Os enxertos de pele, embora sejam uma alternativa que deve ser tida em conta, resultam frequentemente num compromisso estético quando comparados com os retalhos. Estes permitem a utilização de pele próxima do defeito cirúrgico equivalente na cor e espessura, produzindo um melhor resultado<sup>1-5</sup>.

Na face, tendo em conta a execução de retalhos de transposição, existem 4 áreas que se configuram classicamente como reservatórios de pele e podem ser usadas para esse efeito: glabella, regiões temporal e pré-auricular e a região em torno dos sulcos nasogenianos (SNG). A região do SNG é considerada como uma das melhores zonas dadoras de pele para o nariz, dada a sua proximidade, cor e textura<sup>6</sup>.

De facto a reconstrução nasal é a mais antiga das cirurgias reconstitutivas, com relatos remontando a 3000 AC. O RNGT constitui um marco histórico já que permitiu, num grande número de casos, evitar a utilização de retalhos mutilantes e morosos como o retalho frontal mediano e paramediano<sup>7</sup>.

Inicialmente descrito por Diffenbach (em 1845) para a reconstrução de defeitos cirúrgicos da asa do nariz,<sup>8</sup> o RNGT sofreu uma grande evolução desde então, no que diz respeito à sua execução técnica, mas sobretudo nas suas indicações. Estas têm-se

expandido a todas as subunidades estéticas do nariz e à região infraorbitária e malar<sup>9</sup> (Fig. 1).

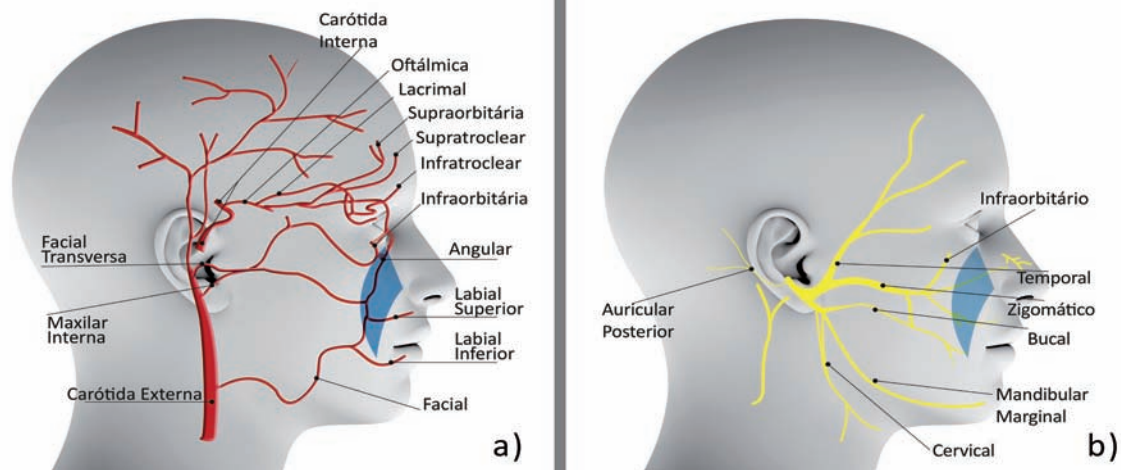


**Fig 1** - Representação esquemática das aplicações do Retalho nasogeniano de transposição.

## ANATOMIA

A delineação do retalho está limitada pela área de pele redundante externa aos SNG e pela possibilidade de encerrar a zona dadora com sutura directa sem causar deformidade. Esta área, maioritariamente sem pêlos, excepto na sua porção inferior nos homens, aumenta com a idade, acompanhando a incidência dos tumores cutâneos, o que permite o levantamento de retalhos acima dos 25cm<sup>2</sup> de superfície. Na zona do pedículo, superiormente, larguras em torno dos 3cm são facilmente exequíveis, sendo o comprimento do retalho limitado apenas pelo do SNG, pelo que se atinge facilmente os 10-12cm. Estas dimensões são suportadas por uma vascularização abundante baseada nas artérias angular, ramo terminal da artéria facial, infratroclear (ramo da artéria oftálmica que, por sua vez, é um ramo da carótida interna), infraorbitária (ramo da maxilar interna) e facial transversa (ramo da carótida externa), sendo numerosas as anastomoses entre elas e os seus ramos a nível subdérmico (Fig. 2). Assim, embora o RNGT com pedículo

## Dermatologia Cirúrgica



**Fig 2 - a)** Representação esquemática da vascularização da face; **b)** Representação esquemática da inervação da face.

superior não seja classicamente descrito como um retalho com padrão axial (vascularizado por um vaso contido longitudinalmente na hipoderme do retalho), comporta-se como tal, o que permite ratios largura do comprimento:pedículo na ordem dos 5:1, ao contrário dos ratios 2:1 e 3:1 descritos para os verdadeiros retalhos de padrão aleatório (vascularizados pelas artérias e arteríolas perfurantes que formam o plexo subdérmico). Esta vascularização complexa permite também a elaboração do retalho com pedículos estreitos na ordem dos 0.5cm, aumentando, todavia, a probabilidade de falência quando se aumenta o comprimento dos mesmos<sup>10-15</sup>.

A viabilidade do RNGT é acompanhada de uma enorme segurança, já que a probabilidade de ocorrer dano dos ramos do nervo facial é muito baixa, mesmo com ressecções mais profundas, só excepcionalmente necessárias, nas quais pode ocorrer lesão nos ramos bucal superior e zigomático. Estas lesões, para além de pouco prováveis mesmo em condições extremas, raramente são clinicamente relevantes pois, regra geral, ocorrem a um nível de “subramificação” tão grande do nervo facial que a mímica facial não é comprometida<sup>16,17</sup> (Fig. 2).

### APLICAÇÕES

O RNGT, em sentido lato, incorpora todos os retalhos de transposição centrados no SNG. Deste modo, consideram-se dois grandes grupos: com pedículo superior e pedículo inferior. No âmbito deste artigo serão apenas discutidas as aplicações do RNGT com o

pedículo superior, as quais são as classicamente descritas e, por muitos autores, consideradas ainda como o verdadeiro RNGT.

Assim, o RNGT depois de levantado pode ser transposto internamente para o nariz, permitindo a reconstrução de defeitos de quase todas as subunidades, excepto as mais superiores, ou externamente para a região infra-orbitária<sup>18-20</sup>. Será discutida a realização deste retalho para a asa, parede lateral e dorso do nariz, e região infra-orbitária, como um retalho de transposição simples. Para a ponta do nariz será descrito um retalho de transposição tunelizado através da parede lateral do nariz. Para defeitos comprometendo o anel alar do nariz descrever-se-á um RNGT com a ponta dobrado sobre si mesma para dentro (“turn-in flap”).

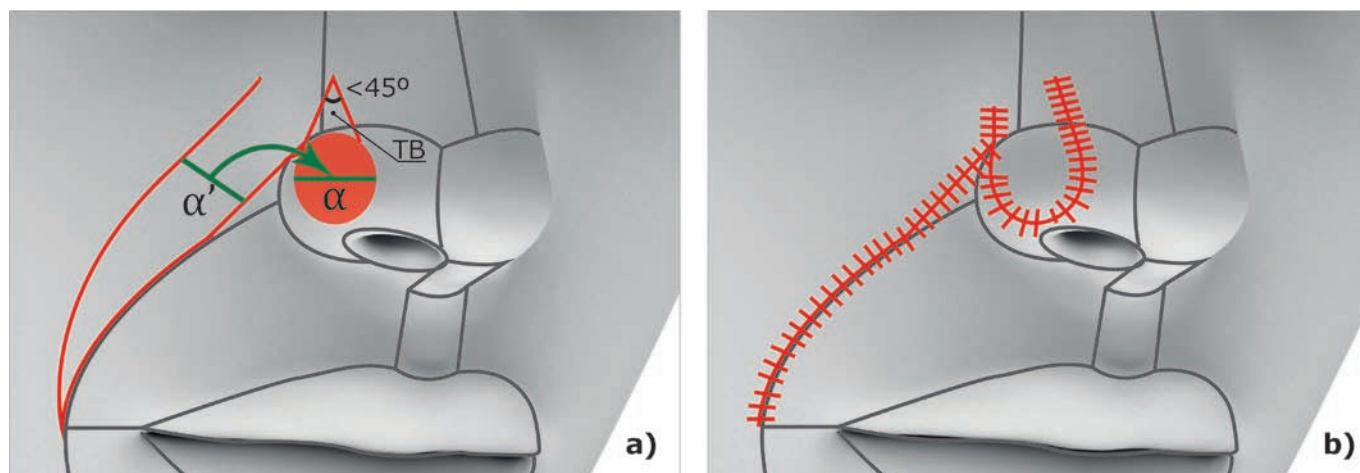
São conhecidas outras aplicações para o RNGT com pedículo superior, tais como a correção de defeitos contralaterais<sup>14</sup>, a sua utilização “free-style” ou bilateral simultânea para cobrir defeitos envolvendo todo o nariz, as quais não serão aprofundadas por constituírem opções cirúrgicas avançadas.

### PRINCÍPIOS FUNDAMENTAIS

A opinião vigente no que diz respeito ao RNGT foi durante muitos anos a de que este era melhor executado como um retalho interpolado (2 tempos cirúrgicos). Num primeiro tempo o retalho era levantado, com o pedículo colocado ao nível do defeito a corrigir, transposto e adaptado ao defeito. Daqui advinha a formação de uma “orelha de cão” na parte interna



## Dermatologia Cirúrgica



**Fig 3 - a)** Representação esquemática de um RNGT mostrando um triângulo de Burrow (TB) a ser excisado, o ângulo da transposição e a equivalência nos diâmetros entre retalho e defeito cirúrgico ( $\alpha$  e  $\alpha'$ ); **b)** Representação esquemática do RNGT depois de transposto.

do pedículo, resultante da dobragem deste sobre si mesmo ao ser transposto internamente. Esta era tanto maior quanto maior o ângulo da transposição e a largura do retalho ao nível do pedículo. Num segundo tempo corrigia-se esta deformidade e procedia-se aos refinamentos estéticos considerados necessários.

Nos últimos 25 anos, esta visão tem vindo a ser alterada. Primeiro por Zitelli,<sup>21</sup> e posteriormente com cada vez mais numerosos de RNGT realizados num só tempo cirúrgicos para múltiplas aplicações. Esta ideia tem vindo progressivamente a tornar-se a norma no RNGT, sendo por muitos considerada já uma regra.

Os autores comungam da opinião de que o RNGT é um retalho, salvo raríssimas excepções, exequível em apenas 1 tempo cirúrgico, sendo essa uma das características que lhe atribui valor acrescentado. Por este motivo, todas as recomendações e aplicações descritas terão como base um objectivo: executar um RNGT num só tempo sem comprometer a estética da reconstrução cirúrgica.

Assim, para a execução correcta dum RNGT deve-se (Fig. 3):

**a)** Levantar o retalho colhendo a espessura de pele pretendida externamente ao SNG, fazendo uma incisão pelo menos até ao nível da comissura labial, independentemente do comprimento de retalho que venha a ser necessário. A profundidade da incisão e a consequente espessura do retalho devem ir aumentando progressivamente desde a ponta até ao pedículo, o qual deve ter a maior espessura possível, aumentando assim a viabilidade do retalho. Na porção mais distal

(geralmente desperdiçada), o retalho não necessita de uma grande espessura, devendo limitar-se a colheita de hipoderme;

**b)** O RNGT deve ser idealizado como se de um pêndulo se tratasse. Assim, a base do retalho (o pedículo), a qual funcionará como o ponto fixo ou pivot do pêndulo, deve ser colocada por cima do defeito cirúrgico. O ângulo formado entre o retalho e o defeito idealmente deve situar-se abaixo dos  $45^\circ$ , não se aproximando nunca dos  $90^\circ$ ;

**c)** Excisar um triângulo de Burrow (TB) adjacente ao defeito cirúrgico, sempre que necessário, para permitir a transposição directa do retalho para o defeito;

**d)** Transpor o retalho, como um pêndulo, para cobrir o defeito cirúrgico;

**e)** Fixar o pedículo do retalho com uma sutura subcutânea absorvível, por forma a manter a concavidade da junção entre o nariz e a região geniana, evitando um efeito de "tenda". Esta sutura pode ser substituída ou complementada por uma sutura transfixiva à pele e planos profundos;

**f)** Desengordurar criteriosamente a porção do retalho utilizada para cobrir o defeito. Por definição, a espessura do retalho deve corresponder à profundidade do defeito cirúrgico;

**g)** Adaptar o retalho às dimensões e contornos do defeito cirúrgico, desperdiçando a sua porção terminal;

**h)** Encerrar a zona dadora, procurando obter uma ligeira inversão dos bordos que permitirá recriar o SNG<sup>19-21</sup>.

## Dermatologia Cirúrgica

Os princípios fundamentais acima explicitados visam garantir a manutenção da harmonia facial, tornando a execução do RNGT o mais imperceptível possível. Como regras de ouro, aplicáveis de forma transversal na cirurgia dermatológica, salientam-se:

- Manter côncavo o que é côncavo e convexo o que é convexo;
- Fazer incisões paralelas aos limites das unidades e subunidades estéticas<sup>22</sup>.

### Asa do nariz

Sendo esta a indicação clássica do RNGT, a sua execução passa pelo cumprimento estrito das indicações listadas acima. Assim, o RNGT é colhido e transposto para o defeito da asa do nariz em que o alar não esteja atingido. Salienta-se o facto de muitas vezes, para esta indicação não ser necessário excisar um TB (Fig. 4).

superior, acima do defeito cirúrgico, e frequentemente da excisão de um TB, para evitar a formação das “orelhas de cão” acima referidas, as quais obrigam a um segundo tempo cirúrgico. Este facto limita a sua utilização em defeitos que atinjam a parte superior da parede nasal lateral, ao nível do canto interno do olho<sup>23</sup> (Fig. 5).

### Dorso do nariz

Para reconstruir defeitos no dorso do nariz, aplicam-se os mesmos princípios e limitações que para a reconstrução dos defeitos na vertente nasal. O pedículo tem de ser colocado a um nível ainda mais superior e sobretudo mais internamente, ao nível do dorso, não sendo, por este facto, uma alternativa quando o terço superior do nariz está envolvido. Os resultados obtidos são, regra geral, muito bem conseguidos (Fig. 6).

Este retalho constitui-se por vezes como uma alternativa ao retalho frontal mediano ou paramedia-



**Fig 4 - a)** Carcinoma basocelular da asa esquerda do nariz. Desenho das margens cirúrgicas e retalho planeado; **b)** RNGT levantado e transposto para o defeito cirúrgico na asa do nariz; **c)** Pós-operatório imediato; **d)** 1 ano pós-operatório.

### Parede lateral/ Vertente do nariz

Considerada uma variante da utilização clássica para a asa do nariz, a realização do RNGT para cobrir defeitos da parede lateral/vertente do nariz tem apenas a particularidade de necessitar de um pedículo mais

no. Tem sobre este 2 grandes vantagens. A primeira decorrente de um encerramento mais estético da zona dadora, já que o retalho frontal obriga a uma cicatriz de orientação vertical na zona frontal, contrariando as linhas de tensão nesta subunidade da face. A segunda



## Dermatologia Cirúrgica



**Fig 5 - a)** Carcinoma basocelular envolvendo a parede lateral direita do nariz; **b)** Defeito cirúrgico e RNG levantado; **c)** Pós-operatório imediato; **d)** 1 ano pós- operatório.



**Fig 6 - a)** Carcinoma basocelular envolvendo os dois terços inferiores do dorso do nariz. Desenho das margens cirúrgicas e retalho planeado; **b)** Defeito cirúrgico e RNG levantado; **c)** Pós-operatório imediato; **d)** 1 ano pós- operatório.

reside no facto do retalho frontal ser na maioria dos casos um retalho interpolado (obriga a um segundo tempo cirúrgico para revisão do pedículo), o que aumenta a sua morosidade. Por outro lado, o facto do pedículo a utilizar ser de dimensões reduzidas, aumentando o ratio comprimento: pedículo quando os defeitos atingem porções inferiores do dorso do nariz, diminui a viabilidade do retalho, o que muito raramente constitui um problema no retalho frontal, um retalho axial clássico baseado na artéria supratroclear<sup>24</sup>.

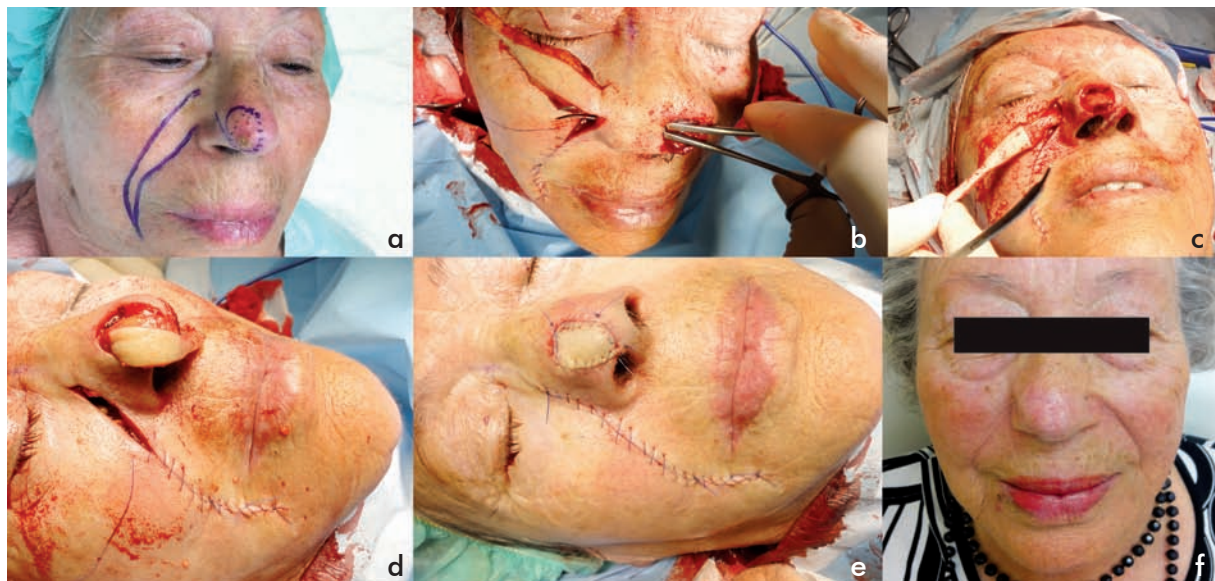
### **Ponta do nariz (retalho tunelizado)**

Para defeitos na ponta do nariz isola-se o RNGT, cria-se um túnel subcutâneo entre o defeito e a incisão que permitiu levantar o retalho (de modo a manter a integridade do SNG), remove-se a pele da porção proximal do retalho, deixando um pedículo apenas subcutâneo. Transpõe-se o retalho para a ponta através do túnel criado, ficando a zona de pedículo (sem pele) no interior do túnel criado. A ponta é desperdiçada e adapta-se o retalho ao defeito, no que diz respeito aos seus contornos e espessura. O resultado cosmético obtido é muito bom na maioria dos casos (Fig. 7).

Este retalho surge como alternativa à realização de um enxerto, em casos em que a excisão tem de ser profunda, com esvaziamento do espaço inter-alar, de forma a diminuir a probabilidade de recidiva, e em que

a colocação de um enxerto de pele resultaria numa área deprimida e de superfície irregular, decorrente da necessidade de desengordurar totalmente o enxerto para garantir a sua viabilidade. Quando se opta pelo retalho em discussão, esta complicação é minimizada, se não mesmo abolida, já que a espessura usada para cobrir o defeito cirúrgico é maior do que a permitida quando se executa um enxerto, mesmo que de pele total, resultando do facto de se tratar de um retalho pediculado, o que permite manter gordura da hipoderme por forma a conjugar a espessura do retalho à profundidade do defeito cirúrgico.

Como complicação deste retalho, aponta-se a perda de viabilidade com necrose, cuja probabilidade aumenta pelo facto do pedículo ser apenas composto pelo tecido adiposo da hipoderme. Para diminuir esta probabilidade recomenda-se que o pedículo seja desenhado o mais próximo possível da pirâmide nasal, o mais internamente possível, diminuindo assim o comprimento do túnel a ser criado e atravessado pela porção proximal do retalho, o que consequentemente diminui o comprimento do retalho e aumenta a sua viabilidade. Para além desta complicação, aponta-se ainda a elevação da parede lateral do nariz, apreciável no caso que aqui mostramos, causada pela presença a este nível do pedículo do retalho. Esta elevação tendencialmente melhora com o tempo, tal como aconteceu



**Fig 7 - a)** Carcinoma basocelular da ponta do nariz. Desenho das margens cirúrgicas e retalho planeado; **b)** Pinça hemostática a atravessar o túnel criado entre o defeito cirúrgico e SNG; **c)** RNT com o pedículo (porção proximal) composto apenas por hipoderme; **d)** Retalho transposto através do túnel criado e adaptado ao defeito cirúrgico; **e)** Pós-operatório imediato; **f)** 1 ano pós-operatório.



## Dermatologia Cirúrgica

no nosso doente, podendo contudo ser feita uma li-poaspiração com uma cânula fina para modelar a parede lateral do nariz<sup>25</sup>.

### “Turn-in flap”

Para defeitos envolvendo toda a espessura da asa do nariz, em que o anel alar perde a sua integridade, mas em que restam pelo menos 2/3 da sua estrutura, pode ser utilizada esta variante do RNGT. O retalho é levantado, cuidadosamente desengordurado e transposto para a asa do nariz. Depois de suturado lateralmente ao defeito, a porção distal do retalho é dobrada sobre si mesma para dentro da narina, sendo suturada internamente na mesma aos limites do defeito cirúrgico. Este retalho tem um resultado cosmético e funcional bastante bom (Fig. 8).

Caso o defeito envolva mais de 2/3 da asa do nariz, o retalho deverá ser reforçado com a colocação de um enxerto cartilágneo entre os dois folhetos, por forma a evitar o colapso inspiratória da narina, o qual deve sempre ser testado intraoperatoriamente.

De maneira a evitar que a porção reconstruída tenha uma espessura muito maior do que o restante anel, o retalho deve ser abundantemente desengordurado,

muitas vezes quase na totalidade, para que quando dobrado sobre si mesmo não tenha uma grande espessura. Contudo, em doentes com um anel alar fino, esta complicação é inevitável, pese embora o facto de esteticamente não ser muito comprometedora, excepto na vista inferior<sup>26,27</sup>.

### Infraorbitário

Para reconstrução de defeitos na região infraorbitária, o RNGT deve ser colhido da mesma maneira que para as outras localizações aqui referidas. O pedículo deve ser colocado ao nível ou, idealmente, ligeiramente acima do defeito cirúrgico, sendo muitas vezes necessário o seu posicionamento muito próximo do canto interno do olho. Posteriormente, o retalho deve ser transposto externamente, desengordurado e adaptado ao defeito (Fig. 9).

Este retalho permite a reconstrução defeitos cirúrgicos de grandes dimensões, quer em altura quer em largura, com baixo risco de complicações e resultados estéticos bastante satisfatórios. As forças de tensão geradas pela sua execução são maioritariamente horizontais e não verticais, o que diminui consideravelmente a incidência de ectropion, a complicação mais temida



**Fig 8 - a)** Carcinoma basocelular envolvendo o terço médio da asa direita do nariz. Margens cirúrgicas, retalho planeado e triângulo de Burrow desenhados; **b)** RNGT transposto e fixo antes de ser virado sobre si mesmo para dentro da narina; **c)** Pós-operatório imediato; **d)** 1 ano pós operatório (vista frontal); **e)** 1 ano pós-operatório (vista inferior).

## Dermatologia Cirúrgica



**Fig 9 - a)** Carcinoma basocelular infraorbitário à direita; **b)** Desenho dos limites cirúrgicos e RNG a ser executado; **b)** RNGT levantado e transposto externamente; **c)** pós-operatório imediato; **d)** 1 ano pós-operatório.

quando se opera na região infraorbitária.

Uma limitação para a sua execução ocorre quando a lesão a excisar está localizado muito externamente, impossibilitando a transposição directa do retalho cuja largura e posicionamento se encontram limitados superiormente para que não se comprometa o encerramento da zona dadora. Mas, mesmo nestes casos, quando a execução de outros retalhos é inviável, pode ser criada uma contiguidade entre o retalho e o defeito original, aumentando as dimensões do defeito internamente, através da excisão de um TB ("lato sensu")<sup>28,29</sup>.

### COMPLICAÇÕES

No que diz respeito a complicações, podemos dividi-las em 2 tipos: as que resultam de uma má execução do retalho, e as que são inerentes ao mesmo, e que ocorrem independentemente da proficiência do executante, com maior ou menor frequência.

Resultando de uma execução deficiente, refere-se a violação do SNG, a qual decorre da não incisão até à comissura labial, colhendo-se o retalho com comprimento à medida do defeito, ou da colocação do pedículo externamente ao sulco, do que resulta a transposição do retalho através do sulco que é assim interrompido<sup>14,19-21,23</sup>. Para além desta complicação aponta-se a



**Fig 10 -** Cinco anos após execução de RNGT para a parede lateral direita do nariz. Pode ver-se violação do SNG e efeito de "tenda" e "alçapão" na adaptação do retalho ao defeito.

não adaptação do retalho à espessura do defeito, resultando um efeito de "tenda", decorrente de um retalho pouco desengordurado, ou "alçapão" quando o retalho é demasiado desengordurado<sup>30</sup> (Fig. 10).

## Dermatologia Cirúrgica

Um discreto apagamento do SNG, sobretudo quando comparado com o lado oposto, e da transição entre o nariz e região geniana/infra-orbitária, são complicações inerentes a este retalho. Contudo, raramente comprometem o resultado estético.

Outra complicação apontada a este ou qualquer outro retalho é a perda de viabilidade. Esta é tanto maior quanto maior o comprimento do retalho e inversamente proporcional à largura do pedículo do mesmo.

Uma complicação, que é mais uma limitação, é o relativamente pequeno ângulo de transposição máxima que pode ser usado neste retalho.

### CONCLUSÕES

Na região centro-facial, o RNGT é extremamente versátil, seguro e fácil de executar, conduzindo a resultados cosméticos muito bons, sem pormenores técnicos exigindo grande refinamento da técnica cirúrgica permite a correção de defeitos cirúrgicos em quase todas as subunidades do nariz, excepto as mais superiores, bem como na região infraorbitária. Apesar de lhe serem imputadas algumas complicações, a ocorrência das mesmas diminui com o treino na sua execução.

### Agradecimentos

Os autores agradecem a Sónia Henriques pelo trabalho "artístico".

### BIBLIOGRAFIA

1. Lamberty BG, Healy C. Flaps: Physiology, principles of design, and pitfalls. In: Cohen M, editor. *Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery*. Boston: Little, Brown and Co; 1994. p. 56-70.
2. Krizek TJ. Grafts and flaps. In: Ruberg RC, Smith DJ, editors. *Plastic Surgery: A Core Curriculum*. St. Louis: Mosby-Yearbook; 1994. p.31-64.
3. Fisher J, Gingrass MK. Basic principles of skin flaps. In: Georganide GS, Riefkohl R, Levin LS, editors. *Textbook of Plastic, Maxillofacial, and Reconstructive Surgery*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. p.19-28.
4. Tsoi M, Hoy EA, Granick MS. Skin flaps. *Clin Plast Surg*. 2005; 32(2):261-73.
5. Mathes SJ, Hansen SL. Flap Classification and Applications. In: Mathes SJ, editor. *Plastic Surgery*. Vol. I: General Principles. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2005.p. 365-482.
6. Herbert DC, Harrison RG. "Nasolabial subcutaneous pedicle flaps". *Br J Plast Surg*. 1975; 28(2):85-9.
7. Rocha FP, Fagundes DJ, Almeida MW, Costa TV, Pires JA. Retalho nasolabial versátil em cirurgia de reconstrução de nariz. *Rev AMRIGS*. 2010; 54(2):190-3.
8. Dieffenbach JF. *Die Nasenbehandlung in Operativ Chirurgie*. Leipzig: F.A. Brockhaus; 1845.
9. El-Marakby HH. The versatile naso-labial flaps in facial reconstruction. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2005; 17(4):245-50.
10. Milton SH. Pedicled skin-flaps: the fallacy of the length: width ratio. *Br J Surg*. 1970; 57(7):502-8.
11. Herbert DC. A subcutaneous pedicled cheek flap for reconstruction of alar defects. *Br J Plast Surg*. 1978; 31:79-92.
12. Daniel RK, Kerrigan CL. Skin flaps: an anatomical and hemodynamic approach. *Clin Plast Surg*. 1979; 6(2):181-200.
13. Nakajima H, Fujino T, Adachi S. A new concept of vascular supply to the skin and classification of skin flaps according to their vascularization. *Ann Plast Surg*. 1986; 16(1):1-19.
14. Ponte P, Goulão J, de Almeida JR. Contralateral nasolabial flap for a large nasal defect. *Dermatol Surg*. 2009; 35(4):675-8.
15. Taylor GI, Corlett RJ, Dhar SC, Ashton MW. The anatomical (angiosome) and clinical territories of cutaneous perforating arteries: development of the concept and designing safe flaps. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 127(4):1447-59.
16. Salasche SJ, Bernstein G, Senkarik M. *Surgical Anatomy of the skin*. Norwalk: Appleton & Lange; 1988.
17. Larabee WF, Makielski KH. *Surgical Anatomy of the face*. New York: Raven Press; 1993.
18. Meirson DH. Nasal anatomy and reconstruction. *Dermatol Clin*. 1998; 16(1):91-108.
19. El-Marakby HH. The versatile naso-labial flaps in facial reconstruction. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2005; 17(4):245-50.
20. Menick FJ. Defects of the nose, lip, and cheek: rebuilding the composite defect. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 120:887-98.
21. Zitelli JA. The nasolabial flap as a single-stage procedure. *Arch Dermatol* 1990; 126:1445-8.
22. Millard DR Jr. *Principles of Plastic Surgery*. 1<sup>st</sup> ed. Boston: Little Brown & Co; 1986.
23. Ricardo Coelho, Vitor Neto. Reconstrução de

## Dermatologia Cirúrgica

- defeitos da face lateral do nariz com retalhos nasogenianos. *Rev Soc Port Dermatol Venereol* 2009; 67(1):103-6.
24. Beustes-Stefanelli M, O'Toole G, Schertenleib P. The Midline-Based Nasolabial Transposition Flap: A New Single-Stage Technique for Nasal Tip Reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2013 (*in press*).
  25. Cervelli V, Bottini DJ, Gentile P. Reconstruction of the nasal tip. *J Craniofac Surg*. 2007; 18(6):1380-4.
  26. Weber SM, Wang TD. Options for internal lining in nasal reconstruction. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2011; 19(1):163-73.
  27. Taghinia AH, Pribaz JJ. Complex nasal reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2008; 121(2):15-27.
  28. Ohtsuka H. Nasolabial flaps to the cheek. *In: Straunch B, Vanconez LO, Hall-Findlay EJ, editors. Grabb's Encyclopedia of flaps*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 375-7.
  29. Tei TM, Larsen J. Use of the subcutaneously based nasolabial flap in lower eye lid reconstruction. *Br J Plast Surg*. 2003, 56: 420.
  30. Koranda FC, Webster RC. Trapdoor effect in nasolabial flaps: causes and corrections. *Arch Otolaryngol* 1985; 111:421-4.



# PELE ATÓPICA?



## O EDOL TEM A RESPOSTA NATURAL!



### ATL ECTOÍNA 3,5%

#### Pele atópica cuidado diário

- Previne a perda de água das células da pele
- Estabiliza a pele comprometida
- Facilita a regeneração

### ATL ECTOÍNA 7%

#### Pele atópica Atopia severa

- Dermatite atópica, dermatite de contato, radiodermatite (Alívio e tratamento dos sintomas de vermelhidão e prurido causados por dermatoses inflamatórias)
- Reduz reações inflamatórias
- Auxilia processo de regeneração

**ATL Ectoína 3,5% e ATL Ectoína 7%** são Dispositivos Médicos.  
**Laboratório Edol - Produtos Farmacêuticos, S.A.**  
Av. 25 de Abril, 6-6A 2795-225 Linda-a-Velha • Portugal • Contrib. N.º 507072642



# RETALHO NASOGENIANO V-Y DE AVANÇO - DUAS VARIANTES ÚTEIS NA RECONSTRUÇÃO NASAL

Diogo Matos<sup>1</sup>, João Goulão<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology

**RESUMO** – O retalho de avanço V-Y ou retalho “em ilha” adapta-se perfeitamente ao sulco nasogeniano, sendo extremamente útil nesta localização. Para além da sua aplicação clássica como um retalho de avanço vertical, múltiplas variantes e conseqüentes aplicações têm vindo a ser descritas.

Os autores descrevem dois casos clínicos com diferentes aplicações deste retalho, refletindo graus de complexidade distintos. No primeiro caso um homem de 64 anos é submetido à excisão de um carcinoma basocelular paranasal esquerdo, donde resultou um defeito com cerca de 2 cm de diâmetro. O segundo caso refere-se a um homem de 61 anos com um carcinoma basocelular da asa do nariz, cuja excisão resultou num defeito transfixivo do pé da asa do nariz e a porção perialar do sulco nasogeniano.

Serão discutidos os detalhes das reconstruções cirúrgicas efetuadas. Estas passaram, no primeiro caso, pela execução de um retalho V-Y de avanço centrado no sulco nasogeniano, e no segundo, pela utilização de um retalho de avanço centrado no sulco nasogeniano, o qual foi dobrado sobre si mesmo para fora.

**PALAVRAS-CHAVE** – Carcinoma basocelular; Sulco nasogeniano; Retalhos cirúrgicos; Nariz; Procedimentos cirúrgicos reconstrutivos.

---

## NASOLABIAL V-Y ADVANCEMENT FLAP - TWO APPLICATIONS, TWO COMPLEXITIES

**ABSTRACT** – The V-Y advancement flap is perfectly adaptable to the nasolabial fold and is extremely useful in that location. Apart from its classic application as vertical advancement flap, multiple variants have been described.

The authors describe two case reports with two different applications of this flap, which represent two different degrees of technical complexity. In the first case, a 64-year-old male has a left paranasal basal cell carcinoma that was excised, resulting in a 2 cm width surgical defect. The second case mentions a 61-year-old male with a basal cell carcinoma of the nasal ala, which excision resulted in a defect affecting the full-thickness of part of the nasal ala and the perialar portion of the nasolabial fold.

The details of the surgical reconstructions by means of a nasolabial fold-centered V-Y advancement flap, in the first case, and a turnover advancement flap centered in the nasolabial fold, in the second case, will be discussed.

**KEY-WORDS** – Carcinoma, basal cell; Nasolabial fold; Surgical flaps; Reconstructive surgical procedures; Nose.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*No sponsorship or scholarship granted.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Agosto/August 2014; Aceite/Accepted – Setembro/September 2014

# Dermatologia Cirúrgica

## Correspondência:

Dr. Diogo Matos

Serviço de Dermatovenereologia,  
Hospital Garcia de Orta,  
Avenida Torrado da Silva  
2801-951 Almada, Portugal  
Email: diogomatos.pt@gmail.com

## INTRODUÇÃO

Os retalhos de avanço V-Y são uma arma extremamente útil na reconstrução de defeitos cirúrgicos em diversas localizações<sup>1</sup>. Têm, por definição, um pedículo exclusivamente subcutâneo e podem ser avançados, quer vertical quer horizontalmente, podendo ser interpretados como o avanço de um dos “triângulos de Burrow” que resultariam duma excisão elíptica convencional. Esta versatilidade, aliada a uma grande viabilidade e a uma execução técnica relativamente simples, levaram ao seu uso generalizado em cirurgia dermatológica<sup>1-3</sup>. Daqui resultou a evolução para diversas variantes, tais como a sua utilização com um pedículo lateral e avanço em pêndulo ou “asa de cometa”,<sup>4</sup> a sua aplicação bilateral para encerramento de defeitos de maiores dimensões, ou o seu enrolamento e transposição. Tais variantes não só aumentaram ainda mais a sua aplicabilidade, como também a sua complexidade de execução.

Centrado no sulco nasogeniano, a cuja conformação se adapta perfeitamente, o retalho de avanço V-Y,

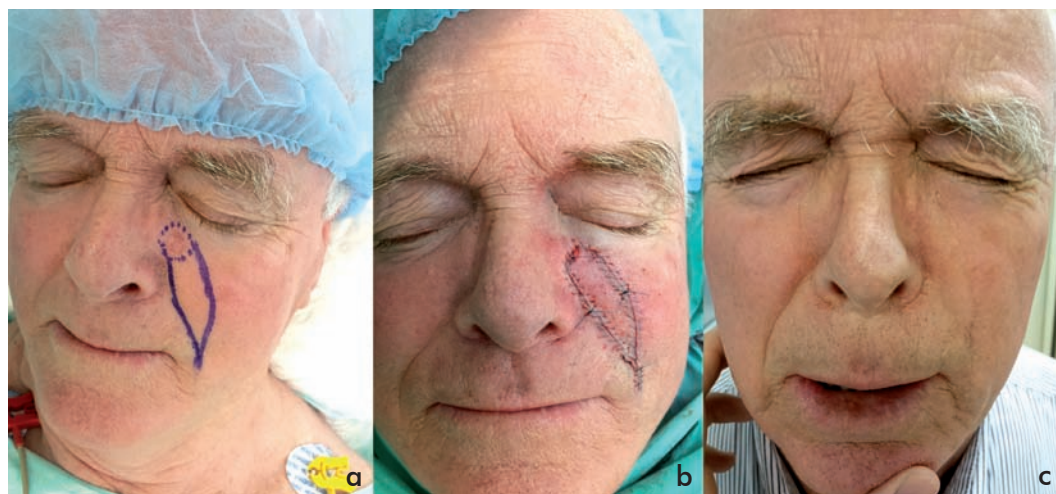
foi inicialmente descrito como um retalho de avanço vertical, permitindo a resolução de defeitos cirúrgicos paranasais e infraorbitários<sup>5</sup>. Posteriormente, têm vindo a ser descritas diversas variantes que permitiram a correção de defeitos localizados excentricamente a esta linha de avanço desde o sulco nasogeniano até ao canto interno/região infraorbitária.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Reporta-se o caso clínico de um homem de 64 anos com o diagnóstico de carcinoma basocelular, envolvendo a região paranasal esquerda. A sua excisão, com margens cirúrgicas apropriadas resultou num defeito cirúrgico circular com 2 cm de diâmetro (Fig. 1).

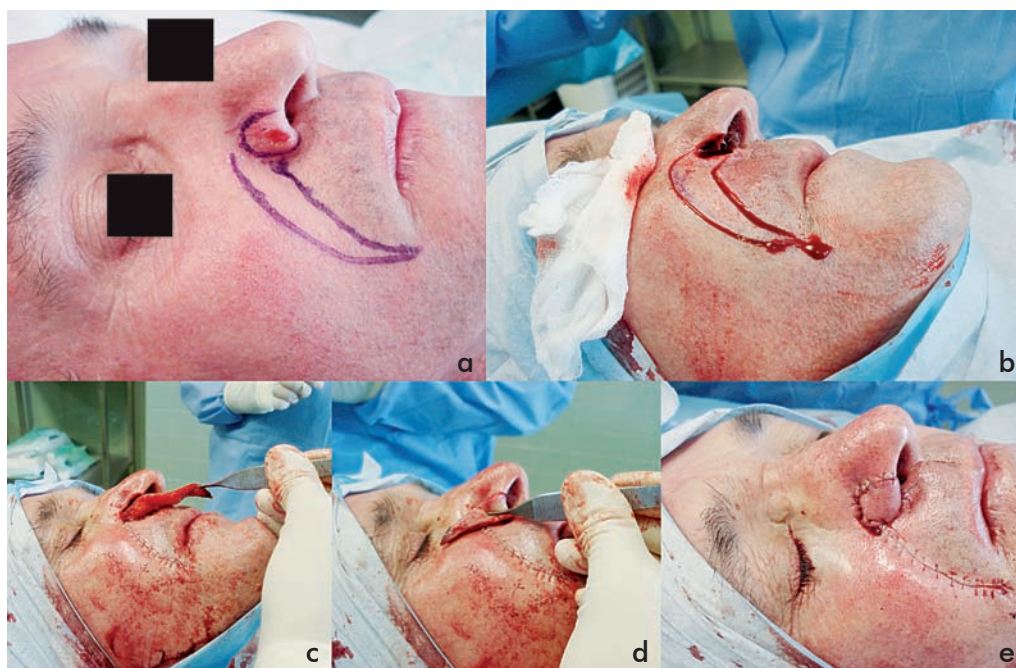
Para a reconstrução optou-se pela execução de um retalho V-Y de avanço vertical em ilha. Assim, desenhou-se um retalho de pele, em forma de “V”, com o limite interno coincidente com o sulco nasogeniano, desde a comissura labial e prolongando-se até ao defeito, e o



**Fig 1 - a)** Carcinoma basocelular paranasal à esquerda. Limites cirúrgicos e retalho de avanço V-Y desenhados; **b)** Pós-operatório imediato; **c)** 6 meses pós-operatório.



## Dermatologia Cirúrgica



**Fig 2 - a)** Carcinoma basocelular do pé da asa do nariz. Desenho dos limites cirúrgicos e retalho planejado; **b)** Defeito envolvendo toda a espessura do pé da asa do nariz e porção perialar do sulco nasogeniano. Incisões de retalho nasogeniano; **c)** Retalho nasogeniano avançado em ilha, rodado para dentro e fixo à parede interna da narina; **d)** Retalho, depois de avançado e fixo à parede interna, dobrado sobre si mesmo para fora; **e)** Pós-operatório imediato.

limite externo composto por uma linha partindo do defeito e terminando no sulco naso-geniano ao nível da comissura labial, no vértice do retalho. Individualizou-se um pedículo subcutâneo na porção central do retalho. Posteriormente o retalho foi avançado em ilha e suturado ao defeito cirúrgico.

O resultado estético é bastante bom, notando-se contudo um apagamento do sulco nasogeniano, o qual terá tendência a melhorar.

### Caso 2

Reporta-se o caso clínico de um homem de 61 anos com o diagnóstico de carcinoma basocelular, do pé da asa do nariz (Fig. 2). A excisão deste tumor, com margens cirúrgicas apropriadas, resultou num defeito envolvendo toda a espessura do pé da asa do nariz, bem como uma porção perialar do sulco nasogeniano.

Para a reconstrução optou-se pela realização dum retalho V-Y de avanço centrado no sulco nasogeniano, dobrado sobre si mesmo para fora (retalho nasogeniano "turnover").

Assim, isolou-se um retalho de pele limitado internamente pelo sulco nasogeniano homolateral, com

uma largura corresponde à largura do defeito cirúrgico, acompanhando a conformação arciforme do mesmo até à comissura labial. Tal como num retalho V-Y clássico, este foi descolado e desengordurado até uma espessura de cerca de 3mm deixando apenas um pequeno pedículo subcutâneo na porção superior do mesmo, mas não envolvendo o seu extremo superior, também este descolado. O retalho foi avançado em ilha descrevendo um arco para o defeito cirúrgico e rodado para dentro, de maneira a que o seu extremo superior fosse suturado ao limite superior do bordo interno do defeito cirúrgico, com a sua face cutânea virada para dentro da narina. Posteriormente, suturaram-se os limites laterais do retalho, por dentro da narina, ao restante bordo interno do defeito cirúrgico até aos limites do anel alar. Nesta fase, a porção cutânea do retalho encontrava-se virada para dentro da narina, formando a parede interna da asa do nariz. Em seguida o retalho foi dobrado sobre si mesmo para fora ao nível do anel alar, a ponta foi desperdiçada, e o mesmo foi adaptado e suturado ao limite antero-interno e superior da superfície cutânea externa da asa do nariz. Postero-externamente suturou-se este folheto do retalho ao limite superior do sulco nasogeniano



## Dermatologia Cirúrgica



**Fig 3 - a)** 1 ano pós-operatório, vista lateral; **b)** 1 ano pós-operatório, vista frontal; **c)** 1 ano pós-operatório, vista inferior.

entretanto reconstruído através da sutura directa da zona dadora do retalho. Como se pode constatar o resultado estético é bastante bom (Fig. 3), mantendo-se a rigidez da asa do nariz sem colapso inspiratório. A asa do nariz foi perfeitamente reconstruída bem como a transição entre esta e o sulco nasogeniano. Refere-se, contudo, um certo edema do retalho que vai ficando menos perceptível com o tempo de seguimento, o qual resulta numa irregularidade na espessura perceptível ao nível do anel alar. Esta não é visível na vista frontal e lateral, sendo apenas apreciável na vista inferior, razão pela qual não compromete esteticamente o resultado do retalho.

### CONCLUSÃO

O sulco nasogeniano, dada a sua configuração ar-ciforme, destaca-se como uma das localizações ideais para a utilização de retalhos V-Y de avanço. A rica vascularização, com múltiplas anastomoses subcutâneas, e a própria abundância de tecido adiposo nesta localização, facilitam a execução e viabilidade destes retalhos. Os dois casos clínicos aqui expostos ilustram dois extremos da complexidade de um mesmo conceito de realização de retalhos cutâneos.

O primeiro caso clínico, demonstra a facilidade de execução do retalho V-Y na sua aplicação clássica. Os resultados obtidos são extremamente satisfatórios, apontando-se, contudo como limitação os defeitos localizados muito superiormente, especialmente quando envolvendo a região infraorbitária. Nestes, o avanço do retalho, quando exequível, poderá cursar com um encerramento sob tensão, que tendencialmente poderá conduzir ao desenvolvimento de ectropion, com as consequências inerentes.

O retalho nasogeniano “turnover”, também conhecido como retalho de Spear,<sup>6</sup> exemplificado pelo segundo caso clínico aqui reportado, configura-se como uma alternativa competente para defeitos complexos envolvendo a espessura total da asa do nariz e a zona perialar, no caso a porção superior do sulco nasogeniano<sup>5-9</sup>.

Num só tempo cirúrgico é possível reconstruir as faces intra-nasal (interna) e externa (superficial) da asa do nariz, bem como a transição desta para o sulco nasogeniano e lábio superior, sem alterar as relações concavidade/convexidade originais. Tudo isto mantendo a rigidez e consequente funcionalidade respiratória da asa do nariz<sup>6-11</sup>. Esta rigidez só é assegurada exclusivamente pelo dobrar do retalho sobre si mesmo para defeitos interessando até 30-50% da asa do nariz. Defeitos de dimensões superiores têm de ser reforçados por um enxerto cartilágíneo ou condro-mucoso<sup>12</sup>.

Como complicações, para além da já referida dificuldade em manter a espessura original exacta da asa do nariz, aponta-se a perda de viabilidade com necrose e falência do retalho. Esta resulta de um pedículo estreito a que se associa a necessidade de uma considerável manipulação do retalho. Por este último motivo esta perda de viabilidade vai diminuindo com o ganho de experiência na execução do retalho.

Como limitação apontam-se os defeitos de grandes dimensões envolvendo a quase totalidade da asa do nariz. Nestes casos, o retalho em discussão não é praticável já que o seu avanço é limitado pelo facto de ter um pedículo curto e a sua largura limitada pela largura máxima de pele, em torno dos 3-4cm, que pode ser excisada externamente ao sulco nasogeniano sem comprometer um encerramento directo e sem deformidade secundária resultante<sup>8-11</sup>.

### REFERÊNCIAS

1. Brodland DG. Advancement flaps. In: Roenigk RK, Roenigk HH Jr, editors. *Dermatologic Surgery: Principles and Practice*, 2<sup>nd</sup> ed. New York: Marcel Dekker; 1996. p. 256-260.
2. Dzubow LM. Subcutaneous island pedicle flaps. *J Dermatol Surg Oncol*. 1986; 12:591-6.
3. Krishnan R, Garman M, Nunez-Gussman J, Orengo I. Advancement flaps: a basic theme with many variations. *Dermatol Surg*. 2005; 31(8 Pt 2):986-94.
4. Tavares E, Pacheco D, Rosa J. Retalho de avanço v-y de pedículo proximal para encerramento de defeito cirúrgico do dorso da mão. *Rev Soc Port Dermatol Venereol*. 2012; 70(3):345-7.
5. Rapstine ED, Knaus WJ 2nd, Thornton JF. Simplifying cheek reconstruction: a review of over 400 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2012 ;129(6) :1291-9
6. Spear SL, Kroll SS, Romm S. A new twist to the nasolabial flap for reconstruction of lateral alar defects. *Plast Reconstr Surg*. 1987; 79(6):915-20.
7. Kroll SS. Nasal alar reconstruction using the nasolabial turnover flap. *Laryngoscope*. 1991; 101(10):1127-31.
8. Feinendegen DL, Langer M, Gault D. A combined V-Y advancement-turnover flap for simultaneous perialar and alar reconstruction. *Br J Plast Surg*. 2000; 53(3):248-50.
9. Rohrich RJ, Conrad MH. The superiorly based nasolabial flap for simultaneous alar and cheek reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2001; 108(6):1727-30.
10. Cook JL. Reconstruction of a full-thickness alar wound with a single operative procedure. *Dermatol Surg*. 2003; 29(9):956-62.
11. Kishi K, Imanishi N, Shimizu Y, Shimizu R, Okabe K, Nakajima H. Alternative 1-step nasal reconstruction technique. *Arch Facial Plast Surg*. 2012; 14(2):116-21.
12. Qian C, Yaodong X, Xiaoming H, Shaochong F, Yiqing Z. Repair of full-thickness alar defects. *Dermatol Surg*. 2012; 38(10):1639-44.

# 1ª REUNIÃO DE MEDICINA ORAL

## OUVIR OS ESPECIALISTAS

FACULDADE DE MEDICINA DE LISBOA  
6 e 7 de Fevereiro de 2015

HOSPITAL DE SANTA MARIA  
Edifício Egas Moniz

Presidente: Prof. Doutor Francisco Salvado e Silva

### PROGRAMA

AFTOSES E ULCERAÇÕES ORAIS RECORRENTES

O DESAFIO DIAGNÓSTICO DA PATOLOGIA DA LÍNGUA

*BURNING MOUTH SYNDROME* ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

INFECÇÕES FÚNGICAS DA CAVIDADE ORAL  
Como actuar?

MANIFESTAÇÕES ORAIS DE DOENÇAS CUTÂNEAS

INDICAÇÕES, TÉCNICAS E METODOLOGIA NA BIÓPSIA DE TECIDOS OROMAXILARES

HPV: QUAL A SUA IMPORTÂNCIA NAS LESÕES ORAIS?

**CANCRO ORAL:**

- Factos sobre cancro oral
- Gestão clínica de lesões potencialmente malignas
- Endoscopia de contacto
- Cirurgia oncológica e reconstrutiva
- Tratamento das complicações do cancro oral

**ESTÉTICA OROFACIAL:**

- Estética facial minimamente invasiva
- Estética facial cirúrgica

OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA COM MEDICAMENTOS

**MEDICINA ORAL DO SONO**

Abordagem e indicações terapêuticas

A MEDICINA ORAL NA MEDICINA GERAL E FAMILIAR

### CURSOS

ENDOSCOPIA DE CONTACTO | LASER ORAL | TÉCNICAS DE BIÓPSIA INTRA-ORAL

### APRESENTAÇÃO DE POSTERS

*Para todos os profissionais de saúde com intervenção  
na área de Medicina Orofacial*

#### INSCRIÇÕES

**Até dia 12 de Janeiro**  
Inscrições com Jantar Incluído  
Geral 130€ Internos 90€ Estudantes 60€  
Inscrições sem Jantar  
Geral 100€ Internos 80€ Estudantes 30€

**Após dia 12 de Janeiro**  
Inscrições com Jantar Incluído  
Geral 150€ Internos 110€ Estudantes 80€  
Inscrições sem Jantar  
Geral 120€ Internos 100€ Estudantes 50€

### MICROSTOMIA IATROGÉNICA – CORRECÇÃO POR COMISSUROTOMIA E RETALHOS MUCOSOS ROMBOIDAIS

Leonor Ramos<sup>1</sup>, Vera Teixeira<sup>2</sup>, Diogo Serra<sup>2</sup>, Ricardo Vieira<sup>3</sup>, Américo Figueiredo<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology

<sup>5</sup>Assistente Hospitalar Convidado de Dermatologia e Venereologia/ Invited Consultant, Dermatology and Venereology

<sup>4</sup>Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra/Professor of Dermatology and Venereology and Head of the Dermatology Department  
Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Trabalho apresentado como caso clínico na Reunião de Primavera da SPDV 2012; Presented as a case report at the SPDV Spring Meeting, 2012.**

**RESUMO** – Microstomia é o termo utilizado para descrever a redução da fenda oral. É uma complicação relativamente comum após excisão cirúrgica alargada de tumores dos lábios, causando prejuízos cosméticos e funcionais significativos. A correção da microstomia é um desafio, estando descritas diversas técnicas cirúrgicas para o efeito. Doente do sexo masculino de 83 anos é observado com lesão verrucosa da metade esquerda do lábio inferior, cujo estudo anatomo-patológico revelou tratar-se de carcinoma espinho-celular. Foi submetido a excisão radical da lesão. Desenvolveu microstomia iatrogénica, com assimetria da fenda oral, complicação que condicionou prejuízo estético e funcional. A correção da microstomia foi realizada através de comissurotomia esquerda, alongamento e reposicionamento do músculo orbicular dos lábios e reconstrução do vermillion por 2 retalhos mucosos romboidais, com bom resultado estético e funcional.

**PALAVRAS-CHAVE** – Microstomia; Retalhos cirúrgicos.

---

### IATROGENIC MICROSTOMIA – CORRECTION BY COMMISSUROTOMY AND BUCCAL MUCOSA FLAPS

**ABSTRACT** – Microstomia is the medical term to define the reduction of the oral aperture. It is a common complication after lip tumors excision. It can be severe enough to compromise cosmesis, nutrition, and quality of life. Microstomia correction is a challenge, with many reconstructive techniques described in the literature. A 83-year-old male patient is observed with a verrucous lesion that occupied the left inferior half of the lower lip. Biopsy revealed a squamous cell carcinoma. He was submitted to a radical excision but developed an iatrogenic microstomia, with an important compromise of the nutrition. Microstomia was corrected using commissurotomy and orbicularis oris muscle repositioning. Vermillion was reconstructed with 2 rhomboidal mucosal flaps.

**KEY-WORDS** – Microstomia; Surgical flaps.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*No sponsorship or scholarship granted.*



# Dermatologia Cirúrgica

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Agosto/August 2014; Aceite/Accepted - Setembro/September 2014

## Correspondência:

Dr.ª Leonor Castendo Ramos

Serviço de Dermatologia e Venereologia  
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra  
Praceta Mota Pinto - 3000 Coimbra, Portugal  
Email: leonoricr@gmail.com

## INTRODUÇÃO

Microstomia é o termo utilizado para descrever a redução da fenda oral. No contexto da dermatologia cirúrgica é uma complicação comum após excisão cirúrgica alargada de tumores dos lábios.

O traumatismo labial secundário a ressecções cirúrgicas pode acarretar prejuízos cosméticos e funcionais significativos, com impacto profundo na auto-imagem e na qualidade de vida. As alterações labiais podem ser subtis (disrupção do vermillion, da comissura oral ou arco do cupido) ou graves, com repercussão na articulação da linguagem, continência salivar, higiene oral ou mesmo alimentação<sup>1,2</sup>.

A correção da microstomia torna-se por isso um desafio, estando descritas diversas técnicas cirúrgicas para o efeito.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino de 83 anos de idade foi observado em consulta com lesão verrucosa da metade esquerda do lábio inferior adjacente à comissura oral, cujo estudo anatomo-patológico revelou tratar-se de carcinoma espinho-celular.

Foi submetido a excisão radical da lesão e reconstrução do defeito labial com retalho de *Abbé-Estlander*.

Em resultado desta intervenção, desenvolveu microstomia iatrogénica, com assimetria da fenda oral (Fig. 1). O doente referia que a microstomia condicionava prejuízo estético mas essencialmente funcional, com dificuldade na alimentação e na ingestão de líquidos.

Foi decidido realizar-se correção cirúrgica da microstomia, dada a repercussão funcional desta situação na vida do doente.



**Fig 1** - Microstomia que condiciona abertura da comissura labial, com compromisso funcional na alimentação.

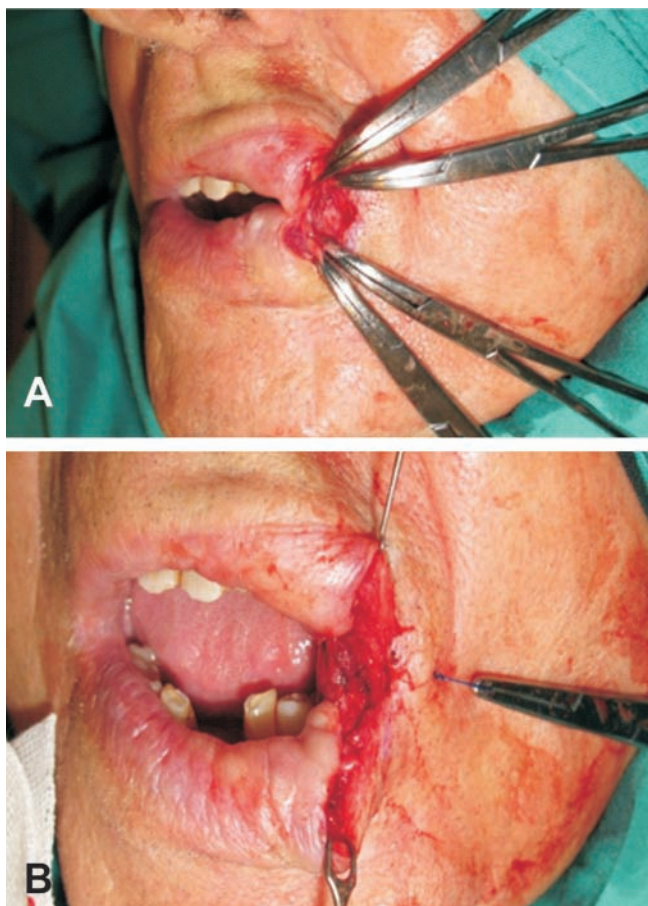
Foi determinado o local da nova comissura (linha vertical que passa pelo limite interno da íris), realizada comissurotomia esquerda (Fig. 2A), com posterior alongamento e reposicionamento do músculo orbicular dos lábios (Fig. 2B). Para a reconstrução do *vermillion* recorreu-se a 2 retalhos mucosos romboidais (Fig. 3).

Conseguiu-se uma correção significativa da microstomia, com aumento da abertura oral e posicionamento adequado da comissura labial esquerda (Figs 4 A e B). O doente apresentou um bom resultado estético mas acima de tudo funcional, referindo melhoria franca das queixas resultantes da limitação da abertura bucal.

## CONCLUSÕES

Os lábios superior e inferior são as estruturas anatómicas mais importantes em termos estéticos e funcionais

## Dermatologia Cirúrgica

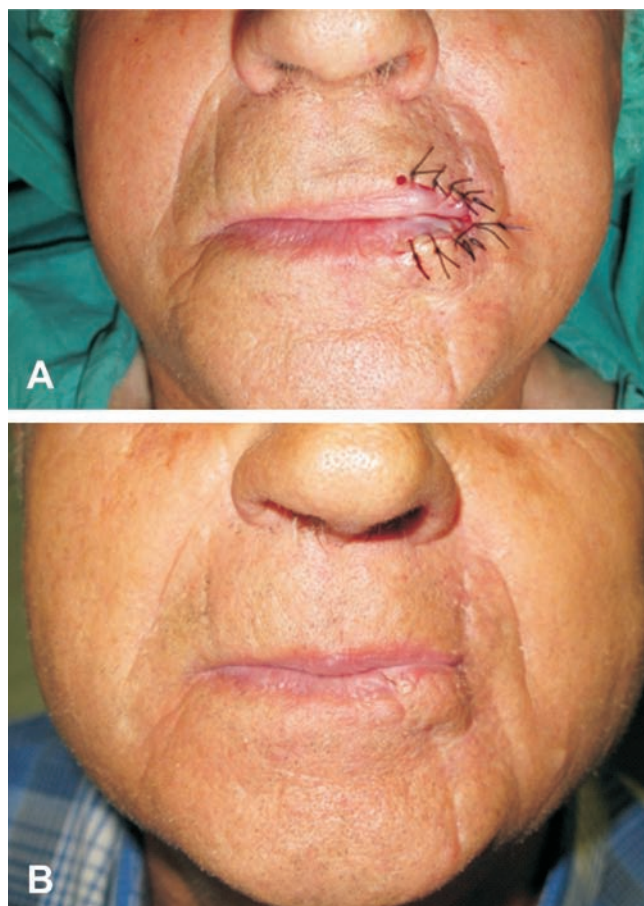


**Fig 2 - A.** Comissurotomia esquerda. **B.** Alongamento e reposicionamento do músculo orbicular do lábio.

do segmento inferior da face, sendo cruciais na mastigação, fala, expressões faciais e competência oral<sup>1</sup>.



**Fig 3 -** Reconstrução do vermillion com 2 retalhos mucosos romboidais.



**Fig 4 - A.** Pós-operatório imediato, com aumento da comissura labial. **B.** 6 meses de pós-operatório, com melhoria anatómica e funcional.

Alterações dos lábios e das comissuras são responsáveis por grandes prejuízos estéticos e podem acarretar limitações funcionais significativas<sup>3</sup>. Por esse motivo, a reconstrução de defeitos labiais torna-se um desafio sendo importante não só uma recuperação funcional adequada, mas também estética, mantendo a junção vermillion-cutânea o mais natural possível<sup>2</sup>.

Os tumores dos lábios são os tumores mais comuns da cavidade oral, sendo o carcinoma espinho-celular o mais frequente<sup>1</sup>, implicando muitas vezes grandes excisões cirúrgicas, com necessidade de reconstruções extensas.

A microstomia iatrogénica é uma complicação pós-operatória relativamente frequente da cirurgia dermatológica dos lábios, essencialmente quando se recorre a reconstruções complexas de que são exemplo os retalhos de *Abbé-Estlander* e *Karapandzic*.

Na reconstrução labial deverá tentar usar-se tecido

## Dermatologia Cirúrgica

local quando for possível (substituir vermillion por vermillion, pele por pele) e evitar ao máximo novas cicatrizes<sup>2</sup>. Existem múltiplas opções cirúrgicas para a correção da microstomia de que se destacam os métodos de *Converse*, *Ganzer* e *Gillies e Millard*. A técnica de *Converse* consiste na realização de retalhos de avanço do vermillion dos lábios superior e inferior, enquanto que a técnica de *Gillies e Millard* se baseia no recurso a retalho do vermillion para reconstrução do lábio superior e a um retalho mucoso para reconstrução do lábio inferior<sup>3,4</sup>. A técnica de *Ganzer* é utilizada se o ângulo da boca for suficientemente móvel. Excisa-se um triângulo epitelial e realiza-se um avanço lateral de toda a comissura<sup>4</sup>.

A técnica de retalhos mucosos romboidais consiste na reconstrução dos lábios superior e inferior com retalhos de avanço mucosos. É uma técnica simples, com dissecação mínima e rápida. É passível de realização num tempo cirúrgico único e sob anestesia local. De acordo com os relatos na literatura e na experiência dos autores, permite a obtenção de bons resultados funcionais e é esteticamente bem aceite pelos doentes.

### REFERÊNCIAS

1. Siqueira E, Alvarez GS, Laitano F, Martins P, Oliveira MP. Lower lip reconstruction strategies. *Rev Bras Cir Plast.* 2012; 27 (4): 536-41.
2. Qader A, Mohmmad K. Evaluation of vermillion-mucosa flaps for reconstruction of oral commissure burn microstomia. *Iraqi Postgrad Med J.* 2011; 10 (4): 493-8.
3. Ibrahim A, Abubakar ML, Maina DJ, Adebayo WO, Asuku ME. Bilateral oral commissurotomy and buccal mucosa advancement flaps in the reconstruction of post-burns microstomia. *Arch Int Surg.* 2013; 3: 247-50.
4. Hilko W. Elongation of the oral fissure. *In:* Wilko H, editor. *Reconstructive facial plastic surgery. A Problem-solving manual.* Stuttgart: Thieme; 2001. p. 81-82.

## ULCERAÇÕES GENITAIS HERPÉTICAS RECALCITRANTES TRATADAS COM IMIQUIMOD ASSOCIADO AO VALACICLOVIR

Diogo Matos<sup>1</sup>, João Alves<sup>1</sup>, Ana Marta António<sup>1</sup>, Ricardo Coelho<sup>2</sup>, Elvira Bártoło<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interna(o) do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology,

<sup>3</sup>Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia, Directora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/ Chief and Head of Dermatology and Venereology Department  
Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

**RESUMO** – O vírus herpes simplex é o principal responsável por ulcerações genitais de etiologia infecciosa. No contexto de imunodeficiência, manifesta-se frequentemente de forma atípica, com lesões mais floridas, sendo também frequente a resistência à terapêutica clássica, resultando numa evolução prolongada.

Descreve-se o caso clínico de um homem de 25 anos, com antecedentes de imunodeficiência comum variável, que recorre à nossa consulta por ulcerações genitais extensas e exuberantes da região inguino-escrotal de etiologia herpética. Após terapêutica prolongada com valaciclovir, o doente mantinha-se sintomático, tendo-se optado pela associação de imiquimod 5% tópico, com resolução do quadro clínico e excelente tolerância.

O imiquimod, funcionando como um imunomodulador local, estimula a resposta imunológica antiviral. Configura-se assim como uma alternativa nos casos de infeções herpéticas de difícil controlo, especialmente em doentes imunodeprimidos.

**PALAVRAS-CHAVE** – Imiquimod; Ulcer; Herpes genitais; Herpes simples; Valaciclovir.

## RECALCITRANT HERPETIC GENITAL ULCERS TREATED WITH IMIQUIMOD IN ASSOCIATION WITH VALACYCLOVIR

**ABSTRACT** – The herpes simplex virus is a common cause of genital ulcers. In the immunocompromised, it may have an atypical presentation, with exuberant lesions, frequently resulting in resistance to the mainstream therapeutic options, and a consequent prolonged course.

A 25-year-old male with a previous history of common variable immunodeficiency, presented with herpetic extensive genital ulcerations on the inguinoscrotal region. Despite a long period of valacyclovir therapy, the patient remained symptomatic. We decided to add topical 5% imiquimod as an adjunctive therapy, and observed a completed resolution of the ulcerations.

Imiquimod, working as a local immunomodulator, stimulates the anti-viral immunologic response. Therefore, it is an alternative in recalcitrant herpetic lesions, especially in the setting of immunosuppression.

**KEY-WORDS** – Imiquimod; Herpes genitalis; Herpes simplex; Ulcer; Valaciclovir.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*No sponsorship or scholarship granted.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Agosto/August 2014; Aceite/Accepted – Setembro/September 2014



## Correspondência:

Dr. Diogo Matos

Serviço de Dermatovenereologia,  
Hospital Garcia de Orta,  
Avenida Torrado da Silva  
2801-951 Almada, Portugal  
Email: diogomatos.pt@gmail.com

## INTRODUÇÃO

O vírus herpes simplex (HSV) é a causa mais frequente de ulcerações genitais<sup>1-3</sup>. Em doentes imunocomprometidos, a sua apresentação é frequentemente atípica. São comuns lesões verrucosas hiperkeratóticas, placas vegetantes erosionadas ou lesões hipertróficas por vezes com uma apresentação pseudo-tumoral, a qual pode levantar problemas de diagnóstico diferencial. Para além destas, é frequente uma evolução com ulcerações extensas, as quais tendem a ser crónicas, muitas vezes com superinfecção bacteriana. Este tipo de lesões são geralmente relatadas em doentes com VIH<sup>4</sup>, porém estão igualmente descritos casos em associação com neoplasias hematológicas, transplante de órgãos sólidos<sup>6</sup> e imunodeficiências congénitas<sup>7</sup>.

A estas manifestações mais exuberantes, as quais por si só condicionam uma maior dificuldade no tratamento, junta-se uma crescente prevalência de estirpes de HSV resistentes ao aciclovir e valaciclovir. Esta resistência aparece com maior frequência (cerca de 5%) em doentes imunocomprometidos, sobretudo VIH, provavelmente em consequência de cursos terapêuticos mais prolongados e com doses mais altas com um carácter intermitente<sup>8,9</sup>.

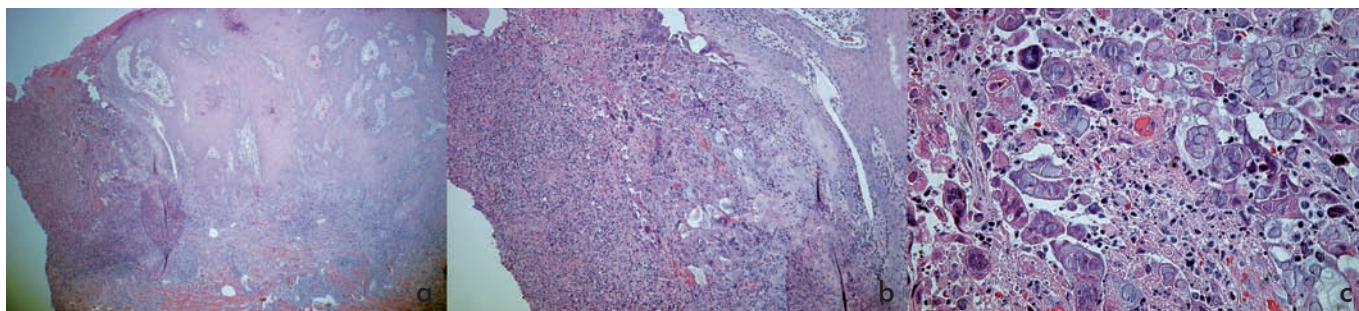
## CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso clínico de um homem de 25 anos com história de imunodeficiência comum variável (ICV), para a qual fazia terapêutica periódica com imunoglobulina humana e.v., não tendo registadas intercorrências infecciosas nos últimos 3 anos. Recorre à nossa consulta por dermatose com 3 semanas de evolução, dolorosa, bilateral e simétrica afetando as pregas inguino-escrotais, escroto e região superior da face interna das coxas, composta por placas confluentes vegetantes ulceradas com exsudado sero-fibrinoso de cor amarelada (Fig. 1). Reportava, um primeiro episódio de ulcerações genitais, 9 meses antes, tendo sido admitida etiologia herpética e tratado com valaciclovir 1g

bid durante 10 dias. Referia, desde essa altura, mais 2 episódios com apresentação clínica semelhante, para os quais também foi tratado com valaciclovir 500mg bid durante 5 dias, verificando-se uma evolução para a cura, sem sintomatologia entre os mesmos. Perante o quadro clínico, compatível com herpes genital, e tendo em atenção os antecedentes pessoais, optou-se pelo tratamento com valaciclovir 1g bid. O rastreio das restantes DST, nomeadamente VIH, foi negativo. No final dos 10 dias de tratamento inicialmente programados, o doente foi novamente observado, não se verificando qualquer evolução positiva das lesões. Decidiu-se prolongar a terapêutica nas mesmas doses por mais 10 dias, tendo-se objectivado uma melhoria muito modesta. Nesta altura, considerando a possibilidade de uma superinfecção bacteriana, fez-se exame bacteriológico de uma das lesões, o qual evidenciou flora polimicrobiana. No seguimento deste resultado, instituiu-se cefradina 1g bid durante 14 dias, mantendo-se o valaciclovir na mesma dose. Nesta mesma consulta, fez-se biopsia de uma das placas, a qual mostrou balonização do citoplasma dos queratinócitos, células gigantes multinucleadas, com espongiose da epiderme



**Fig 1** - Placas vegetantes ulceradas das regiões inguino-escrotais.



**Fig 2** - Exame histopatológico onde são evidentes alterações decorrentes do efeito citopático viral. a) H&E x40; b) H&E x100; c) H&E x400.

e vesículas intraepidérmicas, sendo evidente infiltrado inflamatório, predominantemente linfocítico, ao nível da derme (Fig. 2). Estes achados favoreciam a hipótese diagnóstica inicial. No final dos 14 dias de terapêutica antibiótica, e ao fim de 34 dias de valaciclovir 1g bid, o doente evidenciava alguma melhoria, com diminuição das ulcerações, e conseqüentemente do exsudado, mas mantinha placas eritematosas vegetantes, as quais provocam desconforto marcado ao doente (Fig. 3). Por se ter verificado uma evolução positiva, manteve-se a terapêutica antiviral. O doente foi reavaliado 2 semanas depois (48 dias após o início do tratamento), mantendo-se estacionário relativamente à avaliação prévia. Decidiu-se então pela prescrição de



**Fig 3** - Placas eritematosas com ulcerações discretas e ligeiramente exsudativas, 34 dias após início do tratamento.

imiquimod 5% tópico durante 4 semanas, sem que se tenha interrompido o valaciclovir. Não se registaram efeitos secundários relevantes, nomeadamente ardor ou dor local observando-se uma melhoria franca com

re-epitelização de todas as ulcerações, sendo apenas evidente hipopigmentação e discreto eritema em algumas áreas previamente afectadas (Fig. 4).

Manteve-se o tratamento com valaciclovir 1g bid durante mais 1 mês após a cura, altura em que se reduziu a dose para 1g qd. Actualmente, 6 meses após a primeira consulta, o doente mantém-se assintomático, sem que se tenham registado novos episódios de ulcerações genitais.



**Fig 4** - Hipopigmentação e Hiperpigmentação residuais com eritema muito discreto. Após tratamento com Imiquimod.

## DISCUSSÃO

A ICV representa um grupo heterogéneo de imunodeficiências primárias que se caracterizam por hipogamaglobulinémia decorrente de uma disfunção dos linfócitos B, a qual confere uma susceptibilidade às infecções bacterianas. Contudo, em alguns doentes tem sido descrita uma associação com infecções virais, nomeadamente Citomegalovirus, Epstein-Barr e HSV,

neste último caso, com episódios mais prolongados, recorrências mais frequentes e resistência à terapêutica. Esta predisposição aparece ligada à disfunção dos linfócitos T<sup>10</sup>, cursando com diminuição do ratio CD4/CD8, observável num subgrupo de doentes com ICV<sup>11</sup>.

O caso clínico que se relata mostra esta dificuldade terapêutica, já que após cerca 7 semanas de valaciclovir em dose otimizada para imunocomprometidos, o doente, apesar de melhorado, mantinha-se sintomático e com lesões clinicamente apreciáveis. De acordo com o recomendado, deveria ter sido confirmada a etiologia das ulcerações genitais, por PCR ou cultura viral, e realizado um teste de resistência viral aos análogos dos nucleósidos (aciclovir e valaciclovir)<sup>2</sup>. Nenhum destes métodos foi realizado, por indisponibilidade dos mesmos na nossa instituição. Contudo, os achados da biopsia, embora não permitam excluir outras etiologias, nomeadamente o CMV, apontam para uma etiologia herpética, sendo esta hipótese reforçada pelo carácter recidivante das ulcerações genitais previamente ao episódio que agora se descreve.

Para os casos de infecção herpética resistente à terapêutica clássica, por extrapolação do recomendado nos doentes com VIH, as alternativas passam pelo foscarnet, talidomida, cidofovir tópico (não disponível em Portugal) ou imiquimod. Dados os potenciais efeitos secundários, os dois primeiros são reservados para casos mais graves e com comprovada resistência do HSV aos análogos dos nucleósidos. Surge assim o imiquimod como uma alternativa mais acessível, funcionando como terapêutica adjuvante aos análogos dos nucleósidos<sup>12,13</sup>.

Sendo um imunomodulador tópico, o imiquimod é, neste âmbito, mais frequentemente utilizado no tratamento das verrugas genitais provocadas pelo HPV. Contudo, o seu efeito antiviral é conhecido noutras patologias de etiologia viral, nomeadamente o molusco contagioso e o herpes genital. O imiquimod é um agonista do *Toll-like receptor 7*, estimulando, por esta via, a produção de diversas citocinas, nomeadamente o TNF- $\alpha$ , IL-12 e  $\alpha$ -IFN, os quais ajudam na construção de uma resposta Th1. Para além disto, o  $\alpha$ -IFN parece ter um efeito antiviral direto, diminuindo a propagação do HSV. Esta resposta imunológica local parece também ser mediada pela inibição da via do receptor A1 da adenosina, aumentado a produção de cistatina A, uma inibidora da cisteína proteinase expressa abundantemente no epitélio cutâneo, onde se crê que desempenhe um papel na protecção contra infecções cutâneas, nomeadamente vírus, embora não se conheçam em pormenor os mecanismos deste efeito anti-viral<sup>14-17</sup>.

O nosso caso clínico ilustra a utilidade do imiquimod em casos de herpes genital recalcitrante, por se tratar de uma alternativa eficaz, prática, disponível e com efeitos secundários facilmente controláveis.

## REFERÊNCIAS

1. Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world. *Herpes*. 2004; 11(suppl 1):24A-35A.
2. Da Costa JB, Domingues D, Castro R, Exposto F. Úlceras genitais causadas por infecções sexualmente transmissíveis. Actualização do Diagnóstico e Terapêuticas, e a sua Importância na Pandemia do VIH. *Acta Med Port*. 2006; 19(4):335-42.
3. Seara Alves S, Lisboa C, Xerinda S, Azevedo F. Herpes genital numa consulta de infecções sexualmente transmissíveis. *Revista Soc Port Dermatol Venereol*. 2007;65(1):57-63.
4. Safrin S, Ashley R, Houlihan C, Cusick PS, Mills J. Clinical and serologic features of herpes simplex virus infection in patients with AIDS. *AIDS*. 1991; 157:209-10.
5. Leming PD, Martin SE, Zwelling LA. Atypical herpes simplex (HSV) infection in a patient with Hodgkin's disease. *Cancer*. 1984; 54:3043-7.
6. Burke EM, Karp DL, Wu TC, Corio RL. Atypical oral presentation of herpes simplex virus infection in a patient after orthotopic liver transplantation. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1994; 251(5):301-3.
7. Beasley KL, Cooley GE, Kao GF, Lowitt MH, Burnett JW, Aurelian L. Herpes simplex vegetans: atypical genital herpes infection in a patient with common variable immunodeficiency. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 37(5 Pt 2):860-3.
8. Levin MJ, Bacon TH, Leary JJ. Resistance of herpes simplex virus infections to nucleoside analogues in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(Suppl 5):S248-57.
9. Andrei G, Snoeck R. Herpes simplex virus drug-resistance: new mutations and insights. *Curr Opin Infect Dis*. 2013; 26(6):551-60.
10. Notarangelo LD, Casanova JL, Conley ME, Chapel H, Fischer A, Puck J, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the international Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117:883-96.



12. Haveman LM, Scherrenburg J, Maarschalk-Ellerbreek LJ, Hoek PD, Schuurman R, de Jager W, et al. T-cell response to viral antigens in adults and children with common variable immunodeficiency and specific antibody deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2010; 161(1):108-17.
13. Barde C, Piguet V, Pechère M, Masouye I, Saurat JH, Wunderli W, et al. Management of resistant mucocutaneous herpes simplex infections in AIDS patients: a clinical and virological challenge. *HIV Med.* 2011; 12(6):367-73.
14. Holmes A, McMenamin M, Mulcahy F, Bergin C. Thalidomide therapy for the treatment of hypertrophic herpes simplex virus-related genitalis in HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis.* 2007; 44:96-9.
15. Lestre SI, João A, Carvalho C, Serrão VV. Hypertrophic perianal herpes successfully treated with imiquimod. *An Bras Dermatol.* 2011; 86(6):1185-8.
16. Barbosa Ldo N, Souto R, Furtado AL, Gripp AC, Daxbacher E. Association of oral acyclovir and imiquimod for the treatment of hypertrophic genital herpes simplex in HIV positive patients: report of two cases. *An Bras Dermatol.* 2011; 86(5):1043-5.
17. Kan Y, Okabayashi T, Yokota S, Yamamoto S, Fujii N, Yamashita T. Imiquimod suppresses propagation of herpes simplex virus 1 by upregulation of cystatin A via the adenosine receptor A1 pathway. *J Virol.* 2012; 86(19):10338-46.
18. McKendry A, Narayana S, Browne R. Atypical presentations of genital herpes simplex virus in HIV-1 and HIV-2 effectively treated by imiquimod. *Int J STD AIDS.* 2014 (*in press*).



LA ROCHE-POSAY  
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

INOVAÇÃO

LA ROCHE-POSAY  
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

EFFACLAR  
DUO [+]

Avec de l'eau thermale de La Roche-Posay

SOIN  
ANTI-IMPERFECTIONS  
CORRECTEUR  
DESINCRUSTANT  
ANTI-MARQUES

CORRECTIVE  
UNCLOGGING CARE  
ANTI-IMPERFECTIONS  
ANTI-MARKS

Sans paraben / paraben-free

# EFFACLAR DUO [+]

Cuidado anti-imperfeições  
corrector desincrustante  
antimarcas

DIMINUIÇÃO SIGNIFICATIVA DE TODOS  
OS SINAIS CLÍNICOS DA ACNE:

- > Lesões inflamatórias
- > Lesões retencionais
- > Hiperpigmentação pós inflamatória

**6** Benefícios  
**1** só aplicação

- 1 **Queratolítico:** LHA
- 2 **Anti-inflamatório:** Niacinamida
- 3 **Anti-inflamatório e anti-pigmentação** PROCERAD™
- 4 **Antibacteriano:** Piroctona Olamina
- 5 **Normalizador do sebo:** Ácido Linoleico
- 6 **Seborregulador:** Zinco PCA

**1 aplicação manhã  
e/ou noite**

Em monoterapia. Em associação  
ou alternância com outros  
tratamentos medicamentosos.

## DERMATITE DE CONTACTO ALÉRGICA PROFISSIONAL AO MERCAPTOBENZOTIAZOL

Catarina Araújo<sup>1</sup>, C. Resende<sup>1</sup>, T. Pereira<sup>2</sup>, José Carlos Fernandes<sup>3</sup>, Celeste Brito<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology.

<sup>3</sup>Assistente Hospitalar Graduado(a) de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology

<sup>4</sup>Chefe de Serviço, Diretora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Head of Department of Dermatology and Venereology, Hospital de Braga, Braga, Portugal

**RESUMO – Introdução:** A dermatite de contacto alérgica ao mercaptobenzotiazol e seus derivados tem sido reconhecida de forma crescente nos países industrializados devido ao seu uso alargado na polimerização da borracha sintética. Os autores descrevem dois casos clínicos com relevante exposição profissional. **Caso 1:** Homem de 46 anos, trabalhador na construção civil, com uma dermatite de oito meses de evolução, pruriginosa, localizada apenas nos punhos, refratária a corticóide tópico de alta potência e anti-histamínico oral. Ao exame objetivo apresentava placas eritemato-violáceas infiltradas e pápulas eritematosas escoriadas em ambos os punhos. Os testes Prick e RAST ao latex foram negativos. Foram efetuados testes epicutâneos com a bateria padrão do Grupo Português de Estudo de Dermatite de Contacto, bateria de borrachas, bateria de colas e fragmentos da própria luva tendo-se verificado positividade ao mercaptobenzotiazol (++) , mistura de mercapto (++) e à faixa elástica presente no punho das luvas, às 72h e aos 7 dias. **Caso 2:** Homem de 61 anos, carpinteiro, com placas eritematosas infiltradas, pruriginosas, na região geniana e extensão para região cervical posterior, com cerca de 12 meses de evolução. Foram realizados testes epicutâneos com a bateria padrão do Grupo Português de Estudo de Dermatite de Contacto, bateria de borrachas e colas, bateria de cosméticos e fragmentos da própria máscara de proteção. Verificou-se positividade para mercaptobenzotiazol (++) , mistura mercapto (++) e elástico de máscara (++) na leitura das 72 horas e aos 7 dias. **Discussão:** Apesar de serem alergénios bem conhecidos, o mercaptobenzotiazol e seus derivados podem estar presentes noutras fontes de exposição à borracha como o tecido elástico no vestuário. Uma vez o trabalhador sensibilizado, pode ser causa de incapacidade quer para a profissão quer para as atividades de vida diária.

**PALAVRAS-CHAVE** – Benzotiazóis; Dermatite de contacto alérgica; Dermatite ocupacional.

## OCCUPATIONAL ALLERGIC CONTACT DERMATITIS TO MERCAPTOBENZOTIAZOL

**ABSTRACT – Introduction:** Allergic contact dermatitis to mercaptobenzothiazole and its derivatives has been increasingly recognized in industrialized countries because of their widespread use in polymerization of synthetic rubber. The authors describe two clinical cases with relevant occupational exposure. **Case reports:** A 46 year-old male patient, with an eight month pruritic dermatitis, limited to the wrists, refractory to high potency topical corticosteroid and oral antihistamine. Physical examination showed erythematous-violaceous infiltrated plaques and excoriated erythematous papules on both wrists. Prick tests and RAST to latex were negative. Epicutaneous tests were performed with basic series from Portuguese Contact Dermatitis Group, rubber and glue series and fragments of the sleeve and it was found positivity for mercaptobenzothiazole (++) , mercapto mix (++) and elastic band of gloves in reading at 72h and at 7 days. A 61 years old non atopic man, woodworker, with a 12- month history of itching, erythema, infiltration of genius region of face and extension to posterior cervical region. Epicutaneous tests were performed with basic series from Portuguese Contact Dermatitis Group, rubber and glue series, cosmetics series and fragments of the protection mask work and it was found positivity for mercaptobenzothiazole (++) , mercapto mix (++) and elastic band of mask (++) in reading at 72h and at 7 days. **Discussion:** Despite being well known allergens, mercaptobenzothiazole and

its derivatives may be present in other sources of exposure to rubber like elastic fabric in clothing. Once the worker sensitized, it can be an important cause of disability in an occupational and personal setting.

**KEY-WORDS** – Benzothiazoles; Dermatitis, Allergic contact; Dermatitis, occupational.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*No sponsorship or scholarship granted.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Agosto/August 2014; Aceite/Accepted - Setembro/September 2014

## Correspondência:

Dr.<sup>a</sup> Catarina Araújo

Serviço de Dermatologia e Venereologia  
Hospital de Braga, Sete Fontes – São Victor  
4710-243 Braga, Portugal  
Tel: +351-253-027-000  
Fax: +351-253-027-999  
E-mail: catarina.portela.araujo@gmail.com

## INTRODUÇÃO

A dermatite de contacto alérgica (DCA) ao mercaptobenzotiazol e seus compostos tem sido reconhecida de forma crescente nos países industrializados devido ao uso alargado da borracha sintética.

Na literatura estão descritos múltiplos casos de dermatite de contacto alérgica ao mercaptobenzotiazol (2-Mercaptobenzotiazol) e seus derivados, morfolinil mercaptobenzotiazol, N-ciclohexil-2-benzotiazol-sulfenamida e 2,2' benzotiazol dissulfeto, com potenciais reações cruzadas entre si, via oxidação-redução<sup>1</sup>. São frequentes as reações alérgicas de tipo IV, de hipersensibilidade tipo retardada, sendo raras as reações de tipo I (classificação Gel e Coomb's). No entanto, nos últimos 30 anos tem-se observado um declínio da prevalência de DCA ao mercaptobenzotiazol<sup>2,3</sup>.

Descrevem-se dois doentes com dermatite de contacto alérgica profissional ao mercaptobenzotiazol.

### Caso 1

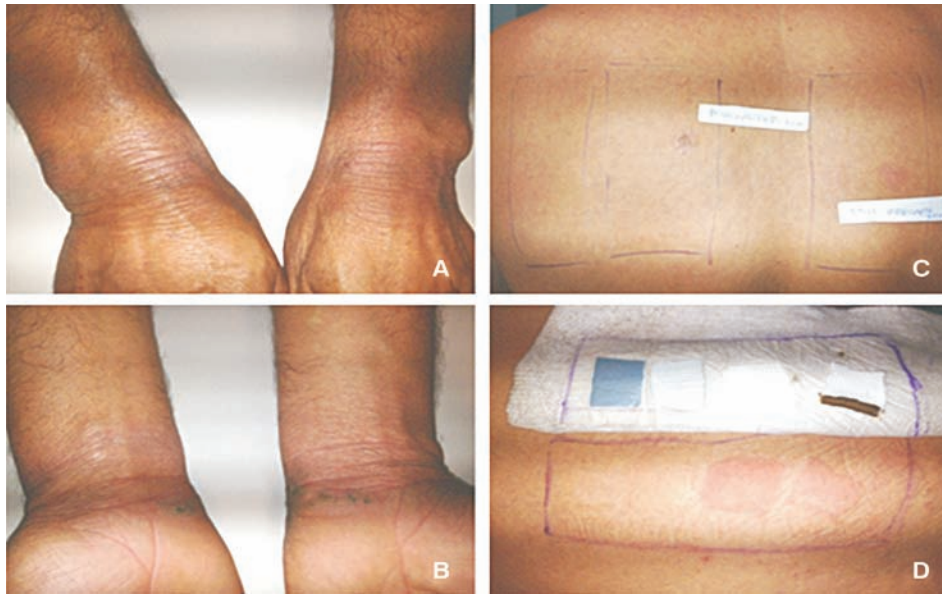
Doente do sexo masculino, 46 anos, trabalhador na construção civil, com dermatite crónica, pruriginosa, localizada apenas nos punhos, com oito meses de evolução, refratária a corticóide tópico de alta potência

e anti-histamínico oral. Ao exame objetivo apresentava placas eritemato-violáceas infiltradas e pápulas eritematosas escoriadas em ambos os punhos (Fig.s 1a e 1b). Sem história pessoal ou familiar de atopia ou patologia cutânea.

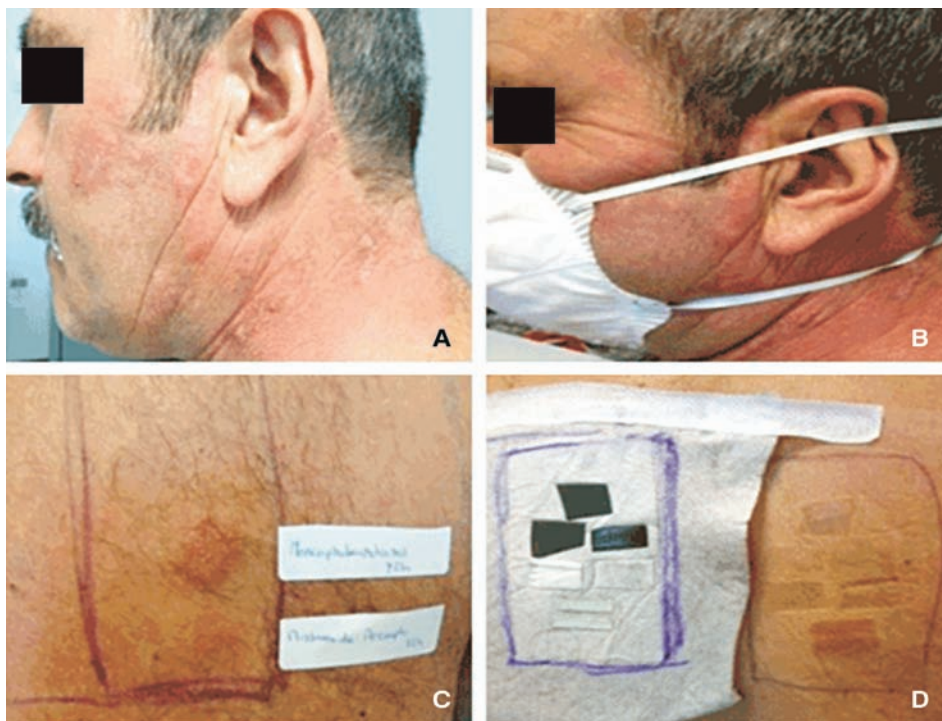
Os testes Prick e RAST ao latex foram negativos. Foram efetuados testes epicutâneos com a bateria padrão do Grupo Português de Estudo de Dermatite de Contacto (GPEDC), bateria de borrachas e colas e fragmentos da própria luva tendo-se verificado positividade ao mercaptobenzotiazol (++) , mistura de mercapto (++) (Fig. 1c) e com a faixa elástica presente no punho das luvas, na leitura das 72h e aos 7 dias (Fig. 1d). Os restantes alérgenos testados foram negativos incluindo os resultados com o restante corpo da luva (interior e exterior).

### Caso 2

Homem de 61 anos, carpinteiro, com placas eritematosas, pruriginosas e infiltradas, na região geniana e com extensão para região cervical posterior, com evolução de cerca de 12 meses (Fig.s 2a e 2b) clinicamente interpretado como lúpus eritematoso discoide. As lesões cutâneas eram refratárias a corticóide tópico de alta potência e anti-histamínico oral. Foi



**Fig 1** - Dermatite de contacto crónica na face dorsal (A) e palmar (B) de ambos os punhos. Leitura às 72h: mercaptobenzotiazol (++) e mistura de mercapto (++) (C) e leitura com os fragmentos da própria luva incluindo a faixa elástica presente no punho das luvas: ++ (D).



**Fig 2** - Dermatite de contacto crónica na região geniana e cervical posterior (A); Máscara de proteção do local de trabalho (B); Leitura às 72h: mercaptobenzotiazol (++) e mistura de mercapto (++); (C) leitura com os fragmentos da própria máscara incluindo a faixa elástica: ++ (D).



realizada biópsia cutânea que demonstrou epiderme com acantose, hiperqueratose com focos de paraqueratose, exocitose linfocítica neutrofílica e presença de queratinócitos apoptóticos. Na derme superficial observa-se infiltrado inflamatório de predomínio perivascular no qual participam linfócitos, histiócitos e polimorfonucleares neutrófilos e eosinófilos. Foram realizados testes epicutâneos com a bateria padrão do Grupo Português de Estudo de Dermatite de Contacto, bateria de cosméticos e bateria de borrachas e colas. Fragmentos da máscara de proteção utilizada no local de trabalho e madeiras manipuladas pelo doente (20% em vaselina, em câmara fechada) também foram testados. Verificou-se positividade para mercaptobenzotiazol (+ +), mistura mercapto (+ +) e elástico de máscara (+ +) na leitura das 72 horas e aos 7 dias (Fig.s 2c e 2d). Os restantes alérgenos testados, incluindo outras partes do corpo da máscara, foram negativos. Os testes Prick realizados com madeira foram negativos.

## DISCUSSÃO

O mercaptobenzotiazol e a mistura de mercapto são alergénios bem conhecidos e a sua importância clínica como potenciais desencadeadores de dermatite de contacto alérgica (DCA) é evidente,<sup>4</sup> estando incluídos na bateria padrão dos testes epicutâneos, do Grupo Português para o Estudo das Dermatites de Contacto. São aditivos químicos frequentemente utilizados na

polimerização da borracha, como aceleradores de vulcanização, pelo que a lista de produtos de borracha que contém mercaptobenzotiazol é extensa<sup>1</sup> (Tabela 1).

As fontes mais comuns de exposição e sensibilidade ao mercaptobenzotiazol são as luvas e os sapatos. As luvas têm sido descritas como as maiores causadoras de DCA em contexto ocupacional e a terceira causa mais comum de reações com teste epicutâneo positivo depois do calçado e dispositivos médicos<sup>5</sup>. As luvas de borracha sintética causam DCA por reação de hipersensibilidade retardada aos aditivos químicos da borracha utilizados na sua polimerização: em primeiro os tiurams, seguidos em ordem decrescente de frequência, os carbamatos, e mercaptos. O mercaptobenzotiazol é o segundo agente etiológico a seguir aos tiurams na DCA pelas luvas, enquanto que a dermatite dos pés é mais comumente causada pelo mercaptobenzotiazol e menos frequentemente devido aos tiurams<sup>5</sup>. Em exposição médica, os mercapto são causa comum de DCA pelas luvas, cateteres e adesivos elásticos. Além da indústria da borracha, são utilizados como fungicidas e anti-corrosivos na indústria do metal e na indústria mineira na colheita de ouro e prata.

A taxa de sensibilidade ao mercaptobenzotiazol nos testes epicutâneos varia entre os países<sup>6</sup> de 1 a 8%. A DCA ao mercaptobenzotiazol pode ser observada tanto em crianças quanto em adultos e parece ser mais frequente no sexo masculino, provavelmente devido ao maior uso de vestuário com aditivos da borracha<sup>7</sup>.

Os dados mais recentes na literatura descrevem

**Tabela 1** - Lista de produtos que contém mercaptobenzotiazol e mistura de mercapto com fonte na borracha ou outras fontes.

BORRACHA SINTÉTICA	OUTRAS FONTES
Sapatos de borracha: solas, ténis Sapatos de couro: adesivos, elásticos	Anticorrosivo
Luvas: domésticas, trabalho, hospital	Cimento, moldes de cerâmica, Tintas, graxa
Vestuário, faixas elásticas	Detergentes, produtos de limpeza para sistemas de refrigeração de automóveis
Preservativos	Descongelante
Dispositivos médicos: cateteres, adesivos, tiras de eléctrodos de ECG	Fungicida, microbicida
Brinquedos	Medicamentos veterinários
Pneus, tubos, ligas, utensílios domésticos, tampões de ouvido, esponjas	Fotografia: emulsão do filme fotográfico

uma relação entre a capacidade alérgica do mercaptobenzotiazol e seus compostos e a atividade ocupacional num terço dos doentes,<sup>8,9</sup> embora possa ser variável consoante as séries de casos (como observado em apenas 1% dos casos numa revisão de 230 doentes com DCA ocupacional)<sup>10</sup>.

O baixo peso molecular do grupo mercaptobenzotiazol e a consequente permeabilidade cutânea e a existência do grupo tiol com capacidade de ligação a aminoácidos e proteínas são potenciais fatores que favorecem a sensibilização<sup>11-13</sup>. Contudo, a relativa baixa prevalência de alergia que se tem observado poderá favorecer um baixo potencial sensibilizante. Ainda assim, deve ser considerada importante a exposição ocupacional de doentes com reações positivas no teste epicutâneo ao mercaptobenzotiazol e compostos relacionados.

A dermatite de contacto alérgica à faixa elástica presente no punho das luvas e às faixas elásticas da máscara de proteção que se estendia da região geniana à região retro-auricular e cervical posterior, demonstram a importância da localização das lesões cutâneas quando se avalia uma dermatite de contacto, orientando o clínico para a suspeita mais provável. É de salientar que o mercaptobenzotiazol pode estar presente noutras fontes de exposição à borracha, tais como o tecido elástico no vestuário.

## CONCLUSÃO

Apesar de serem alergénios bem conhecidos, o mercaptobenzotiazol e seus derivados continuam a ser largamente utilizados na indústria da borracha incluindo luvas, calçado, roupa, faixas elásticas, entre outros. É de realçar a relativa baixa prevalência de alergia, pelo que tem sido considerado ter baixo potencial sensibilizante. No entanto, uma vez o trabalhador sensibilizado, pode ser causa de incapacidade quer para a profissão quer para as atividades de vida diária.

## REFERÊNCIAS

1. Adams A, Warshaw E. Allergic contact dermatitis from mercapto compounds. *Dermatitis*. 2006; 17(2):56-70.
2. Rudner EJ, Clendenning WE, Epstein E, et al. Epidemiology of Contact Dermatitis in North America: 1972. *Arch Dermatol*. 1973; 108(4):537-40.
3. North American Contact Dermatitis Group. Interim report 2003- 2004. Chicago: North American Contact Dermatitis Group; 2005.
4. Diepgen T, Bruynzeel D, Andersen K, Brandão F, Bruze M, Gonçalo M, et al. Mercaptobenzothiazole or the mercapto-mix: which should be in standard series? *Contact Dermatitis*. 2006; 55(1):36-8.
5. Warshaw EM, Cook JW, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF Jr, Maibach HI, et al. North American Contact Dermatitis Group. Positive patch-test reactions to mixed dialkyl thioureas: cross-sectional data from the North American Contact Dermatitis Group, 1994 to 2004. *Dermatitis*. 2008; 19(4):190-201.
6. Storrs F, Rosenthal LE, Adams RM, Clendenning W, Emmett EA, Fisher AA, et al. Prevalence and relevance of allergic reactions in patients tested in North America. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 20(6):1038-44.
7. Nethcott JR, Holness DL, Adams RM, Belsito D, DeLeo V, Emmett EA, et al. Patch testing with a routine screening tray in North America, 1985 through 1989: II. Gender and response. *Am J Contact Dermat*. 1991; 2:130-4.
8. Rietschel RL, Mathias CGT, Fowler JF, Pratt M, Taylor JS, Sherertz EF, et al. Relationship of occupation to contact dermatitis: evaluation in patients tested from 1998 to 2000. *Am J Contact Dermat*. 2002; 13(4):170-6.
9. Dickel H, Kuss O, Schmidt A, Diepgen TL. Occupational relevance of positive standard patch-test results in employed persons with an initial report of an occupational skin disease. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75(6):423-34.
10. Nettis E, Marcandrea MC, Paradiso MT, Paradiso MT, Ferrannini A, Tursi A. Results of standard series patch testing in patients with occupational allergic contact dermatitis. *Allergy*. 2003; 58(12): 1304-7.
11. Belsito DV. The immunologic basis of patch testing. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 21 (4 Pt 2): 822-9.
12. Rietschel RL, Fowler JF. The pathogenesis of allergic contact hypersensitivity. 5th ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
13. Wang X, Tabor MW. Studies of the reactivity of morpholine, 2-mercaptobenzothiazole and 2 of their derivatives. *Contact Dermatitis*. 1988; 19(1):16-21.



## DERMITE DAS PÁLPEBRAS – ESTUDO RETROSPECTIVO DE 5 ANOS (2009-2013)

Pedro Vale-Fernandes<sup>1</sup>, Cristina Amaro<sup>2</sup>, Jorge Cardoso<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interno da Formação específica de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology

<sup>3</sup>Assistente Hospitalar Graduado Sénior de Dermatologia e Venereologia/Senior Graduated Consultant, Dermatology and Venereology

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal

**RESUMO – Introdução:** A dermite das pálpebras é uma dermatose comum cuja etiologia é muitas vezes difícil de determinar, embora o eczema de contacto alérgico constitua a etiologia mais comum em doentes submetidos a provas epicutâneas. Este é um estudo retrospectivo de 5 anos para avaliar as etiologias e os alérgenos mais frequentes em doentes com eczema de contacto alérgico das pálpebras. **Materiais e Métodos:** Identificaram-se todos os doentes com dermite das pálpebras submetidos a provas epicutâneas na Consulta de Dermatologia do Hospital Curry Cabral no período de 2009-2013 (5 anos) por meio de uma base de dados informatizada. **Resultados:** No período de 5 anos (2009-2013) foi testado um total de 1341 doentes, dos quais 117 (8,7%) foram testados por dermite das pálpebras. A etiologia mais frequente foi o eczema de contacto alérgico (54 doentes) seguida de eczema atópico (22 doentes). A resina Formoltoluenosulfonamida foi o alérgeno mais frequentemente identificado. O grupo de alérgenos mais frequentemente apurado foi o dos conservantes, seguido dos grupos das fragrâncias e fármacos.

**PALAVRAS-CHAVE** – Alérgenos; Dermite; Dermatite alérgica de contacto; Doenças das pálpebras; Provas epicutâneas.

---

## EYELID DERMATITIS – 5-YEAR RETROSPECTIVE STUDY (2009-2013)

**ABSTRACT – Background:** Eyelid dermatitis is a common disease and its etiology frequently difficult to ascertain, although allergic contact dermatitis is the most common cause in patch-tested patients. This is a 5-year retrospective study to evaluate the most frequent causes and allergens in patients with allergic eyelid dermatitis. **Materials and Methods:** Using a computerized database, patients with eyelid dermatitis patch tested over a 5-year period from 2009-2013 on the Dermatology Consultation of Hospital Curry Cabral were identified. **Results:** Over the 5-year period (2009-2013) from a total of 1341 patch tested patients, 117 (8.7%) had eyelid dermatitis. The most frequent etiology was allergic eyelid dermatitis (54 patients), followed by atopic dermatitis (22 patients). Toluene-sulfonamide Formaldehyde resin was the most frequent allergen identified. The preservative allergens group was the most frequently identified, followed by fragrances and drugs.

**KEY-WORDS** – Allergens; Dermatitis; Dermatitis, Allergic contact; Eyelid diseases; Patch tests.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*No sponsorship or scholarship granted.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram



que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Setembro/September 2013; Aceite/Accepted – Outubro/October 2014

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

## Correspondência:

Dr. Pedro Vale-Fernandes

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central

Rua da Beneficência, nº8

1069-166 Lisboa, Portugal

## INTRODUÇÃO

A dermite das pálpebras é uma dermatose comum cuja etiologia é muitas vezes difícil de determinar<sup>1</sup>. Constituem causas potenciais o eczema de contacto alérgico, eczema de contacto irritativo, eczema atópico, eczema seborreico, psoríase, rosácea e dermatomiosite, entre outras<sup>2</sup>.

O eczema de contacto alérgico é a causa mais comum de dermite das pálpebras, o que se poderá dever à espessura da pele extremamente fina nesta localização, o que facilita a penetração de potenciais alérgenos<sup>3</sup>.

Modos de transferência de alérgenos incluem a aplicação intencional de medicamentos tópicos ou cosméticos, exposição a partículas ou gotículas da atmosfera, transferência de alérgenos de outras localizações anatómicas pelas mãos ou transferência sistémica<sup>4</sup>.

Para determinar o espectro actual de alérgenos associados ao eczema de contacto alérgico das pálpebras efectuou-se uma análise retrospectiva dos doentes submetidos a provas epicutâneas por dermite das pálpebras num período de 5 anos.

## MÉTODOS

Identificaram-se todos os doentes submetidos a provas epicutâneas na Consulta de Dermatologia do Hospital Curry Cabral no período de 2009-2013 (5 anos) por meio de uma base de dados informatizada, registando-se também as características demográficas e os antecedentes pessoais destes doentes.

A série básica do Grupo Português de Estudo das Dermite de Contacto foi sistematicamente testada, acrescentando-se Séries Complementares e/ou

produtos pessoais ou ocupacionais quando clinicamente relevante. A Metilisotiazolinona foi testada quando relevante entre 2010 e 2012.

As leituras foram efectuadas em D2 e D4 e a sua relevância atribuída na última consulta como actual, passada ou indeterminada.

## RESULTADOS

No período de 5 anos (2009-2013) foi testado um total de 1341 doentes, dos quais 117 (8,7%) foram testados por dermite das pálpebras. A maioria destes doentes (102, 87,2%) era do sexo feminino e apenas 15 (12,8%) do sexo masculino. As idades estavam compreendidas entre os 9 e os 85 anos e a média de idades foi 46,0 anos.

A etiologia (Fig. 1) mais frequente foi o eczema de contacto alérgico (54 doentes) seguida de eczema

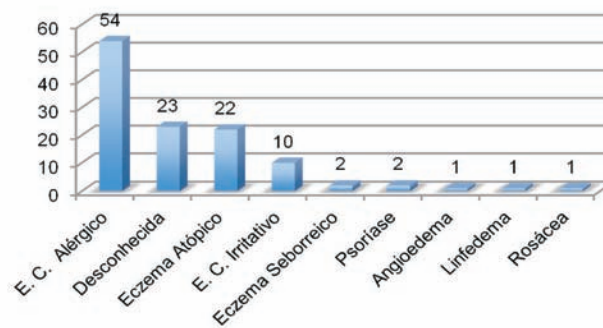


Fig 1 - Etiologia da dermite das pálpebras; E.C. - Eczema de Contacto.

atópico (22 doentes). Não foi possível determinar uma etiologia em 23 doentes.

Dos 54 doentes com eczema de contacto alérgico 47 (87,0%) eram do sexo feminino e 7 (13,0%) do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 19 e os 85 anos e uma média de idades de 48,5 anos.

Cinco doentes tiveram mais do que 1 reacção positiva considerada relevante, perfazendo um total de 64 positivities.

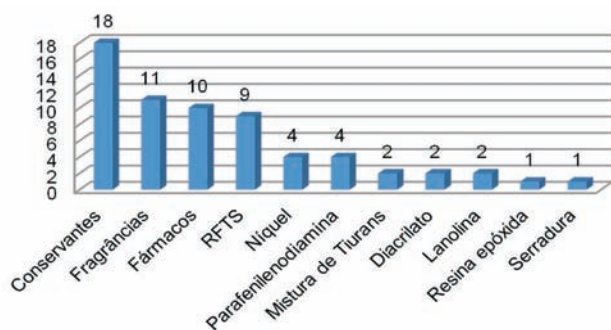
A resina ormoltoluenosulfonamida foi o alérgeno mais frequentemente identificado, com relevância actual para o uso de verniz ungueal em 9 doentes (Tabela 1).

O grupo dos conservantes foi o mais frequentemente apurado, com relevância actual em 18 doentes, seguindo-se dos grupos das fragrâncias e fármacos, identificados em 11 e 10 doentes, respectivamente (Fig. 2).

**Tabela 1** - Alérgenos identificados com relevância actual. RFTS: Resina Formoltoluenosulfonamida; Kathon CG®: Metilisotiazolinona/Metilcloroisotiazolinona.

ALERGENO	NÚMERO DE DOENTES (N=54), N (%)	DESCRIÇÃO
RFTS	9 (16,7)	Resina
Kathon CG®	8 (14,8)	Conservante
Metilisotiazolinona (200ppm)	5 (9,3)	Conservante
Liral	4 (7,4)	Fragrância
Níquel	4 (7,4)	Metal
Parafenilendiamina	4 (7,4)	Tinta
Metabissulfito de Sódio	3 (5,6)	Conservante
Diacrilato	2 (3,7)	Monómero
Aldeído Cinâmico	2 (3,7)	Fragrância
Dibucaína	2 (3,7)	Fármaco
Lanolina	2 (3,7)	Veículo
Neomicina	2 (3,7)	Fármaco
Mistura de Tiurans	2 (3,7)	Acelerador da borracha
Álcool Cinâmico	1 (1,9)	Fragrância
Azitromicina	1 (1,9)	Fármaco
Bálsamo do Peru	1 (1,9)	Fragrância
Benzocaína	1 (1,9)	Fármaco
Budesonido	1 (1,9)	Fármaco
Butirato de Hidrocortisona	1 (1,9)	Fármaco
Coumarina	1 (1,9)	Fragrância
Diazolidinilureia	1 (1,9)	Conservante
Trusopt, sol. oftálmica (Dorsolamida)	1 (1,9)	Fármaco
Hidroxicitronelal	1 (1,9)	Fragrância
Imidazolidinilureia	1 (1,9)	Conservante
Maleato timolol	1 (1,9)	Fármaco
Oak Moss	1 (1,9)	Fragrância
Resina epóxida	1 (1,9)	Resina
Serradura	1 (1,9)	Madeira

## GPDEC



**Fig 2** - Alérgenos identificados com relevância actual.  
RFTS: Resina Formoltoluenosulfonamida.

No grupo dos conservantes o alérgeno mais frequentemente identificado foi a Metilisotiazolinona/Metilcloroisotiazolinona, com relevância para uso de cosméticos e/ou produtos de limpeza em 8 doentes. A Metilisotiazolinona [200ppm (0,02% aq)] teve relevância em 5 doentes (em 3 de forma isolada relativamente ao Kathon CG®). O Metabissulfito de Sódio teve relevância para uso de cosméticos em 2 doentes e para a aplicação de gotas oftálmicas em 1 doente. A Diazolidinilureia e a Imidazolidinilureia tiveram relevância para uso de cosméticos em 1 doente cada.

No grupo das fragrâncias o Liral foi o alérgeno mais frequentemente identificado, com relevância para uso de cosméticos e/ou produtos de limpeza em 4 doentes, seguido do Aldeído Cinâmico, com relevância para uso de cosméticos em 2 doentes. Outros alérgenos identificados foram o Bálsamo do Peru, Hidroxicitronelal, Aldeído Cinâmico, Coumarina e Oak Moss, todos com relevância para uso de cosméticos em 1 doente cada.

No grupo dos fármacos a Neomicina teve relevância para aplicação de gotas oftálmicas em 2 doentes. A Dibucaína e a Benzocaína foram identificadas com relevância para uso de colutórios, com sensibilização por via sistémica em 2 e 1 doente, respectivamente. O Maleato de Timolol, a Azitromicina e o Trusopt solução oftálmica (Dorsolamida) tiveram relevância para aplicação de gotas oftálmicas em 1 doente cada. Neste último caso não se pôde apurar definitivamente a sensibilização à Dorsolamida por inexistência do componente puro, embora tivesse sido excluída reactividade aos excipientes da solução. O Budesonido foi identificado com relevância para uso de inalador, com sensibilização conubial por via aerotransportada em 1 doente e o Butirato de Hidrocortisona apurado com relevância para aplicação de tópicos em 1 doente.

O Níquel foi relevante em 4 doentes, dos quais 2 com

sensibilização profissional (manuseamento de moedas por bancária e lojista) e 2 por uso de cosméticos.

A Parafenilendiamina teve relevância para uso de cosméticos, nomeadamente aplicação de tinta capilar em 4 doentes. O Diacrilato foi identificado com relevância para uso de unhas de gel em 2 doentes. A Lanolina teve relevância em 2 doentes, para o uso de cosméticos.

A Mistura de Tiurans teve relevância profissional para uso de óculos protectores em 1 doente. A Resina Epóxida e a Serradura tiveram relevância ocupacional, por via aerotransportada, em 1 doente cada.

## DISCUSSÃO

A prevalência de doentes com dermite das pálpebras em doentes submetidos a provas epicutâneas é muito variável (3 a 21%), dependendo provavelmente das séries de alérgenos testados, de composições distintas dos produtos e níveis sensibilização em diferentes áreas geográficas e padrões de referenciação ou especialização dos diferentes centros<sup>1,2,5-7</sup>.

De modo semelhante a estudos prévios<sup>1-3,5</sup>, o eczema de contacto alérgico foi a causa mais frequente de dermite das pálpebras (46%). Resultados comparáveis foram apresentados por Landeck L et al<sup>3</sup> que avaliaram 4779 doentes submetidos a provas epicutâneas por dermite das pálpebras e relataram que 32% tinham eczema de contacto alérgico.

O predomínio de doentes do sexo feminino no grupo de doentes com eczema de contacto alérgico é conhecido e provavelmente secundário ao maior uso de cosméticos neste género.

A relação causal entre o uso de verniz ungueal e eczema de contacto alérgico das pálpebras está bem estabelecida<sup>8</sup>, embora no nosso estudo a prevalência da resina Formoltoluenosulfonamida (16,7%) seja superior à descrita em estudos anteriores (6,5-10%)<sup>2,9</sup>.

Os grupos dos conservantes e fragrâncias foram globalmente os mais frequentes, de modo semelhante ao relatado em estudos anteriores<sup>2,3</sup> e que provavelmente reflecte a sua ampla utilização na indústria actualmente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Guin J. Eyelid dermatitis: experience in 203 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47(5):755-65.
2. Amin KA, Belsito DV. aetiology of eyelid dermatitis: a 10-year retrospective analysis. *Contact*

- Dermatitis. 2006; 55(5):280-5.
3. Landeck L, John SM, Geier J. Periorbital dermatitis in 4779 patients - patch test results during a 10-year period. *Contact Dermatitis*. 2014; 70(4):205-12
  4. Goossens A. Contact allergic reactions on the eyes and eyelids. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2004; 292:11-7.
  5. Valsecchi R, Imberti G, Martino D, Cainelli T. Eyelid dermatitis: an evaluation of 150 patients. *Contact Dermatitis* 1992; 27:143-7.
  6. Shah M, Lewis F M, Gawkrödger D J. Facial dermatitis and eyelid dermatitis: a comparison of patch test results and final diagnoses. *Contact Dermatitis*. 1996; 34:140-1.
  7. Landeck L, Schallock P C, Baden L A, Gonzalez E. Periorbital contact sensitization. *Am J Ophthalmol*. 2010; 150:366-70.
  8. Cronin E. Nail varnish. *Contact dermatitis*. 1<sup>st</sup> edition. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1980. Guin J. Eyelid dermatitis: a report of 215 patients. *Contact Dermatitis* 2004; 50:87-90.
  9. Guin J. Eyelid dermatitis: a report of 215 patients. *Contact Dermatitis* 2004; 50:87-90.
  10. Cooper SM. Eyelid dermatitis: an evaluation of 232 patch test patients over 5 years. *Contact Dermatitis*. 2000; 42(5):291-3.



365  
- 4<sup>\*</sup>  
-----  
361

dias para viver a vida...  
não a psoríase

Stelara<sup>®</sup> é o biológico  
mais eficaz em doentes  
com psoríase em placas  
moderada a grave, nos  
momentos mais relevantes  
na prática clínica<sup>2\*\*</sup>



Medalhas Prix Galien<sup>\*\*</sup>



2010  
Canadá  
Innovative Product Award



2011  
USA  
Innovative Product Award



2012  
França  
International Laureate

\* 4 administrações por ano, após 2 administrações iniciais. \*\* Stelara<sup>®</sup> demonstrou ser o tratamento biológico mais eficaz nos momentos mais relevantes na prática clínica: no momento final de indução (24 semanas) e no de falência terapêutica primária (segundo RCM de cada biológico) em comparação com infliximab, adalimumab e etanercept.

**STELARA** 45mg solução injetável em seringa pré-cheia. Cada seringa pré-cheia, de administração única, de 0,5ml contém 45mg de ustecinumab. **Indicações terapêuticas Psoríase em placas:** STELARA<sup>®</sup> é indicado no tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que não responderam, ou que têm uma contraindicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato (MTX) e radiação ultravioleta A associada à administração de psoraleno (PUVA). **Artrite psoriática (APs):** STELARA<sup>®</sup>, isoladamente ou em associação com MTX, é indicado no tratamento da artrite psoriática ativa em doentes adultos quando a resposta terapêutica a medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (MARMD) não biológicos tenha sido inadequada. **Posologia e modo de administração STELARA**<sup>®</sup> deverá ser utilizado sob a orientação e supervisão de um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da psoríase ou artrite psoriática. Administração por via subcutânea. Evitar as áreas da pele com lesões de psoríase. Em doentes que possam autoinjetar STELARA<sup>®</sup>, deve ser assegurado treino, seguimento e monitorização do tratamento. **Adultos e Idosos:** Doentes com peso corporal ≤ 100kg, 45mg na semana 0 seguida de uma dose de 45mg na semana 4, e depois repetida cada 12 semanas. Doentes com peso corporal > 100kg, 90mg na semana 0, seguida de uma dose de 90mg na semana 4 e depois repetida cada 12 semanas. A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem qualquer resposta ao tratamento até às 28 semanas. **Idosos (≥ 65 anos):** Não são necessários ajustes posológicos nestes doentes. **Crianças <18 anos:** Não é recomendada a utilização de STELARA<sup>®</sup>. **Compromisso das funções renal e hepática:** STELARA<sup>®</sup> não foi estudado nestas populações de doentes. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Infecção ativa clinicamente relevante (p.e. tuberculose ativa). **Efeitos indesejáveis:** Reações adversas graves: Reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia; Infecções graves; Doenças malignas. **Frequentes:** Infecções dentárias, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, tonturas, cefaleias, dor orofaríngea, diarreia, náuseas, prurido, dor de cabeça, dor nas costas, dor no local de injeção, dor no local da injeção. **Pouco frequentes:** Celulite, herpes zoster, infecção viral do trato respiratório superior, reações de hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária), depressão, paralisia facial, congestão nasal, psoríase pustular, reações no local de injeção (incluindo hemorragia, hematoma, induração, edema e prurido). **Raro:** Reações de hipersensibilidade graves (incluindo anafilaxia, angioedema). **Outros:** Imunogenicidade (desenvolvimento de anticorpos ao ustecinumab) **Titular da Autorização de Introdução no Mercado (A.I.M.):** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse - Bélgica. I Número (s) da Autorização de Introdução no Mercado: EU/1/08/494/003 I Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Para mais informações, por favor, contactar o Representante Local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado: Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda, Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A 2734 - 503 BARGARENA. As informações apresentadas não dispensam a consulta do RCM completo. Versão do RCM resumido: 7

**Referências:** 1. Resumo das Características do Medicamento - Stelara<sup>®</sup>; 2. Puig L, et al. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. JEADV 2013. Doi:10.1111/jdv.12238. 3. Informação disponível em [http://eng.prix-galien-canada.com/2010\\_Galien\\_Awards.html](http://eng.prix-galien-canada.com/2010_Galien_Awards.html) 4. Informação disponível em <http://www.galienfoundation.org/hall-of-fame/pgu.php> 5. Informação disponível em <http://www.prixgalien.com/en/> I Material promocional emitido em janeiro de 2014 I PHPT/STE/0913/0015b

[www.psolarat.pt](http://www.psolarat.pt) | [www.psoríase360.com.pt](http://www.psoríase360.com.pt)

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo | 2734-503 BARGARENA | [www.janssen.pt](http://www.janssen.pt)

Sociedade por quotas | Matriculada na Conservatória do Registo Comercial de Oeiras, sob o n.º 10576 | Capital Social €2.693.608,64 | N.º Contribuinte 500189412

# RECÉM-NASCIDO COM EPIDERMÓLISE BOLHOSA JUNCIONAL NÃO-HERLITZ - A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

Leonor Lopes<sup>1,2</sup>, Paulo Leal Filipe<sup>2</sup>, Ana Berta Sousa<sup>3</sup>, Maria João Lages<sup>4</sup>, Fernanda Dinis<sup>5</sup>, Carolina Gouveia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interna do Internato Complementar de Dermatologia/Resident, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal

<sup>2</sup>Professor Doutor do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Professor of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar Lisboa Norte/Dermatology and Venereology Department of Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal

<sup>3</sup>Serviço de Genética do Centro Hospitalar Lisboa Norte/Genetics Department of Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal

<sup>4</sup>Serviço de Neonatologia do Hospital Dona Estefânia/Neonatology Department of Dona Estefânia Hospital, Lisboa, Portugal

<sup>5</sup>Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar do Divino Espírito Santo/Pediatric Department of Hospital do Espírito Santo, Évora, Portugal

**RESUMO** – A epidermólise bolhosa junctional é uma genodermatose caracterizada por fragilidade cutânea e formação de erosões e bolhas a nível da junção dermo-epidérmica, após trauma *minor*. Reportamos o caso clínico de um recém-nascido, sexo masculino, caucasiano, com erupção cutânea caracterizada por bolhas tensas e erosões nas mãos, abdómen e couro cabeludo. Realizou-se uma biopsia cutânea para imunofluorescência directa com painel de anticorpos, que foi compatível com o diagnóstico de epidermólise bolhosa junctional não-Herlitz. No estudo genético identificou-se 2 mutações no gene COL17A1. Destaca-se nos antecedentes familiares, um irmão com dermatose bolhosa, falecido na terceira semana de vida por intercorrência infecciosa, sem ter sido possível efectuar o diagnóstico definitivo que possibilitasse o diagnóstico pré-natal. Salientamos a importância da referenciação rápida destes doentes a centros especializados, de forma a possibilitar o diagnóstico precoce desta patologia, uma orientação clínica adequada e um correto aconselhamento genético, incluindo o diagnóstico pré-natal em futuras gravidezes.

**PALAVRAS-CHAVE** – Epidermólise bolhosa junctional não-Herlitz; Diagnóstico pré-natal; Recém-nascido.

## NON-HERLITZ JUNCTIONAL EPIDERMOLYSIS BULLOSA - THE IMPORTANCE OF PRENATAL DIAGNOSIS

**ABSTRACT** – Junctional epidermolysis bullosa is a group of inherited blistering diseases characterized by increased skin fragility, blisters and erosions after minor trauma, due to tissue cleavage at the dermal-epidermal junction. We report the case of a male Caucasian infant, born with erosions and tense blisters on the hands, abdomen and scalp. Immunofluorescence antigen mapping revealed paucity of collagen XVII immunolabelling, compatible with the diagnosis of non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa. Molecular analysis of the COL17A1 gene revealed compound heterozygosity for two frameshift mutations. Family history was positive for a brother with a bullous dermatosis, who died from sepsis on the 3rd week of life without a definitive diagnosis that could enable precise risk estimation and prenatal diagnosis. We emphasize the importance of rapid referral to specialized centers, to provide early accurate diagnosis, adequate clinical management and prenatal diagnosis in subsequent pregnancies.

**KEY-WORDS** – Epidermolysis bullosa, junctional; Infant; Prenatal diagnosis.

## Caso Clínico

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*No sponsorship or scholarship granted.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Agosto/August 2014; Aceite/Accepted – Setembro/September 2014

*Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.*

### Correspondência:

Dr.ª Leonor Neto Lopes

Serviço de Dermatologia e Venereologia  
Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria  
Morada: Avenida Professor Egas Moniz  
1649-035 Lisboa, Portugal  
Tel.: 00351 217805197  
Fax: 00351217954447  
E-mail: leonorlopes@gmail.com

### INTRODUÇÃO

A epidermólise bolhosa corresponde a um grupo de doenças hereditárias raras, que têm em comum a fragilidade cutânea e a formação de bolhas espontâneas ou induzidas por traumatismo cutâneo menor<sup>1-3</sup>. É classificada em 3 subtipos dependendo do nível de clivagem na pele: intraepidérmico, na epidermólise bolhosa simples; lâmina lucida, na forma juncional; e abaixo da lâmina densa, na epidermólise bolhosa distrófica<sup>1,2</sup>.

Reportamos um caso clínico de um recém-nascido com epidermólise bolhosa juncional não-Herlitz (EBJ-nH) causada por mutações no gene que codifica o colagénio tipo XVII (COL17A1), e destacamos a importância do diagnóstico etiológico, que possibilita o diagnóstico pré-natal em gravidezes subsequentes.

### CASO CLÍNICO

Recém-nascido do sexo masculino, caucasiano, nascido às 37 semanas de gestação por cesariana, com peso ao nascer de 2560g, Apgar 9/10, foi transferido do hospital de Évora para o Hospital Dona Estefânia por uma erupção cutânea caracterizada por bolhas tensas e erosões localizadas nas mãos, abdómen e couro cabeludo com 1 dia de evolução.

Durante a primeira semana de vida assistiu-se a um agravamento clínico – picos febris e aparecimento de novas bolhas e erosões disseminadas predominantemente nas regiões sujeitas a pressão, dorso, genitais, pavilhões auriculares e na mucosa oral. Analiticamente, verificou-se uma elevação da PCR de 4,5mg/dL para 13,9mg/dl. Foram efetuadas colheitas para exame bacteriológico (erosão com exsudado sero-purulento na região axilar esquerda) com isolamento de um *Staphylococcus aureus* sensível à flucloxacilina, clindamicina e eritromicina. Foi iniciada antibioticoterapia de largo espectro com piperacilina-tazobactam, vancomicina e fluconazol por via endovenosa, instituídos profilaticamente. Simultaneamente, foi realizada uma biópsia cutânea no braço direito, enviada para mapeamento por imunofluorescência antigénica, e foram efetuadas colheitas de sangue ao recém-nascido e pais, para posterior estudo molecular no *National Diagnostic Epidermolysis Bullosa Laboratory* do *St. John's Institute of Dermatology*, em Londres.

Na história familiar salienta-se um irmão nascido 21 meses antes com um quadro sobreponível de dermatose bolhosa (Fig. 1), que faleceu na terceira semana de vida por complicação infecciosa. A esta criança foi realizada uma biópsia cutânea para microscopia eletrónica, sugestiva de Epidermólise bolhosa simples. O estudo molecular dos genes KRT5 e KRT14 associados à EB simples, não identificou



## Caso Clínico



**Fig 1** - Imagem clínica do recém-nascido com Epidermólise bolhosa juncional não-Herlitz.

nenhuma mutação causal. O casal foi acompanhado em Consulta de Genética tendo sido informado de que, na ausência de diagnóstico molecular, a probabilidade estimada de ter outro filho com a mesma doença era de 0% (se a criança afetada tinha uma forma de EB simples AD por mutação de novo) a 25% (se se tratasse de uma forma autossômica recessiva de EB distrófica ou juncional).

No caso do nosso doente a imunofluorescência directa com painel de anticorpos para proteínas da junção dermo-epidérmica, envolvidas nos diferentes subtipos de EB, revelou extensa separação ao nível da junção dermo-epidérmica, com uma redução marcada, praticamente ausente, de imuno-reactividade para o colagénio XVII, sugestiva de EBJ-nH. O estudo molecular revelou heterozigotia combinada para duas mutações *frameshift* no gene COL17A1: c.880delC (p.Leu294CysfsX14) no exão 12 de origem paterna, e c.1824delA (p.Lys608LysfsX75) no exão 22 de origem materna. Após obtenção destes resultados foi pedido a pesquisa destas mutações no irmão falecido que confirmou presença de ambas, permitindo o diagnóstico póstumo de EBJ-nH.

A identificação da base molecular da doença nesta família permite determinar com precisão o risco de recorrência (25%) e oferecer ao casal a possibilidade de diagnóstico pré-natal em gestações subsequentes.

## DISCUSSÃO

A epidermólise bolhosa juncional (EBJ) é fenotipicamente heterogénea<sup>4</sup>, podendo ser classificada em três subtipos principais: Herlitz, não-Herlitz, e com atresia do piloro<sup>2,5</sup>. A hipoplasia do esmalte é a única característica clínica presente em todos os subtipos de EBJ<sup>6</sup>. A variante não-Herlitz (também denominada EBJ generalizada moderada) é caracterizada por bolhas e erosões generalizadas, predominantemente nas áreas de trauma ou fricção, que cicatrizam com atrofia e hiper ou hipopigmentação residual, lesões mucosas ligeiras e distrofia ungueal. A alopecia atrófica está presente quase invariavelmente nesta forma de epidermólise e foi considerada, durante muito tempo, a manifestação fenotípica distintiva desta doença<sup>5</sup>. A variante Herlitz (atualmente denominada EBJ generalizada severa) é definida por fragilidade cutâneo-mucosa marcada, com envolvimento cutâneo variável mas mucoso moderado a grave, presença de cicatrizes atróficas, distrofia ungueal, quistos de milia, contraturas, pseudo-sindactilia e pela presença de tecido de granulação peri-orifical exuberante<sup>1,2,5,6</sup>. Neste subtipo verifica-se envolvimento de outros órgãos e sistemas como o trato gastrointestinal, genito-urinário, ocular e respiratório<sup>2</sup>. A EBJ com atresia do piloro caracteriza-se pela presença de bolhas generalizadas à nascença e atresia congénita do piloro (mais raramente de outras porções



## Caso Clínico

do trato gastrointestinal)<sup>6</sup>. Está também associada a um risco significativo de anomalias congénitas do trato geniturinário e a morte prematura<sup>6</sup>. O prognóstico da epidermólise bolhosa depende do subtipo da doença. A variante Herlitz tem uma mortalidade e morbilidade elevada, ocorrendo em metade dos casos morte nos primeiros dois anos de vida<sup>2,6</sup>. Apesar da variante não-Herlitz ter um prognóstico mais favorável, também poderão falecer durante o período neonatal, maioritariamente, por complicações infecciosas, obstrução das vias aéreas superiores e insuficiência respiratória<sup>1,2,5</sup>.

A EBJ-nH é uma doença autossómica recessiva causada por mutações nos genes que codificam três sub-unidades da laminina-332 (LAMA3, LAMB3, LAMC2), o colagénio tipo XVII (COL17A1) ou, raramente, a  $\beta$ 4-integrina (ITGB4)<sup>1,2</sup>. As mutações mais frequentes no gene que codifica o colagénio XVII conduzem à ausência de síntese proteica (mutações *frameshift* ou *non-sense*), embora possam ocorrer mutações *missense* que resultam na produção de uma proteína anómala<sup>5</sup>. O principal desafio na epidermólise bolhosa é obter a correta classificação da doença, uma vez que tem importantes implicações prognósticas e no aconselhamento genético. Para alcançar o diagnóstico correto é necessário definir a localização do plano de clivagem, o que se pode realizar através da microscopia eletrónica. Como este método é dispendioso e dependente da experiência do operador, surgiu o mapeamento por imunofluorescência antigénica que, atualmente, assumiu o papel preponderante no diagnóstico por constituir um método rápido, simples e com uma precisão semelhante ao anterior. Assim, permite não só detetar o nível de formação da bolha, como testar a expressão normal, reduzida ou ausente de várias proteínas estruturais consoante os anticorpos utilizados. Após a definição do subtipo de epidermólise bolhosa, e identificação do gene candidato, pode proceder-se à pesquisa da mutação causal através de estudos moleculares<sup>1</sup>.

Os cuidados neonatais são de extrema importância na sobrevivência destes doentes, principalmente, nas formas mais graves de epidermólise bolhosa. O tratamento deve ser orientado por uma equipa multidisciplinar tendo em consideração a extensão e severidade da doença e as necessidades individualizadas a nível nutricional, de manutenção da temperatura corporal, de controlo da dor e da anemia e de prevenção de infeções secundárias. O tratamento das lesões cutâneas é específico para o tipo de epidermólise e para cada lesão individual (Tabela 1). A longo prazo as principais atitudes nesta patologia são: prevenir o aparecimento de lesões cutâneas através de uma escolha cuidada do

**Tabela 1 - Abordagem específica para a realização de pensos e para a prevenção e tratamento da infeção secundária.**

TRATAMENTO DE FERIDAS
• Administrar analgésicos 20 a 30 minutos antes da realização dos pensos.
• Rutura das bolhas com agulha esterilizada.
• Aplicar um penso primário atraumático não aderente nas erosões e bolhas. Exemplos: <i>Mepitel</i> <sup>®</sup> ou <i>Urgotul</i> <sup>®</sup> .
• Penso secundário para conferir proteção e absorção do exsudado. Exemplo: hidrocolóides sintéticos não-aderentes.
• Os pensos devem ser fixos por uma malha tubular fina e atraumática e nunca devem estar aderentes à pele.
• Evitar a utilização de pensos com prata e recorrer a antissépticos e antibióticos tópicos em caso de colonização bacteriana.
ÁREA DA FRALDA
• Fralda bem adaptada para reduzir a fricção local e o risco de formação de bolhas e erosões.
• Nas erosões aplicar gaze que deve ser substituída a cada muda de fralda.

calçado e do vestuário, controlar a dor e vigiar complicações<sup>7</sup>.

A um recém-nascido com dermatose bolhosa devem-se colocar como principais diagnósticos diferenciais: doenças infecciosas (impetigo bolhoso, herpes *simplex*, síndrome da pele escaldada estafilocócica), doenças imunológicas (dermatose IgA linear, pénfigo e o penfigoide bolhoso) e doenças hereditárias como as epidermólises bolhosas<sup>7</sup>. Por isso, o diagnóstico diferencial é baseado na história clínica do doente e nos exames complementares de diagnóstico (histopatologia, imunofluorescência direta e nas culturas bacterianas).

Uma observação clínica extraordinária consiste na aquisição de regiões de pele normal em pacientes com EBJ-nH generalizada associada a mutações no gene COL17A1. Este fenómeno, designado mosaicismos reverso ou terapia génica natural, resulta da correção de uma mutação germinal por uma mutação somática espontânea<sup>8,9</sup>. O mosaicismos reverso parece ser extremamente frequente em doentes com mutações no COL17A1, e representa uma oportunidade para o desenvolvimento de terapias celulares em que as próprias células corrigidas do paciente são utilizadas como fonte para o transplante cutâneo.

Nos últimos 30 anos, têm-se registado avanços significativos nas opções de diagnóstico pré-natal<sup>10</sup>. A biopsia de pele fetal foi o primeiro método disponível<sup>3,4,10</sup>.

Este realiza-se entre a 16<sup>a</sup> e a 20<sup>a</sup> semana de gestação e tem um risco aumentado de perda fetal<sup>4</sup>. Uma amostra pequena ou inadequada dificulta a interpretação dos testes, que podem ser inconclusivos<sup>4</sup>. Mais recentemente, opta-se pelo diagnóstico pré-natal molecular, que depende da identificação prévia da ou das mutações causais no caso índice. Neste caso o estudo é realizado em ADN fetal obtido por biópsia das vilosidades coriônicas (pelas 10-11<sup>a</sup> semanas de gestação) ou amniocentese (pelas 15-16<sup>a</sup> semanas de gestação). A alternativa ao diagnóstico pré-natal convencional é o diagnóstico genético pré-implantação. Neste os embriões são produzidos *in vitro* por técnicas de reprodução medicamente assistidas, e o estudo molecular é realizado em ADN obtido a partir do corpo polar ou por biópsia embrionária<sup>10</sup>. Desta forma é possível selecionar embriões não afetados que são posteriormente transferidos para o útero materno. Apesar da pesquisa constante de métodos mais rápidos, mais fiáveis e menos invasivos, as opções terapêuticas e de diagnóstico pré-natal são claramente insuficientes para estes doentes e suas famílias. Estas áreas estão em constante evolução e espera-se que técnicas de tratamento como as baseadas no fenómeno de mosaicismo reverso, e de diagnóstico pré-natal como o estudo do ADN fetal presente na circulação materna, venham revolucionar este campo.

### BIBLIOGRAFIA

1. Murrell DF. Dermatologic Clinics: Epidermolysis Bullosa: Part I – Pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin.* 2010; 28(2):1-190.
2. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70(6):1103-26.
3. Christiano AM, LaForgia S, Paller AS, McGuire J, Shimizu H, Uitto J. Prenatal diagnosis for recessive dystrophic epidermolysis bullosa in 10 families by mutation and haplotype analysis I type VII collagen gene (COL7A1). *Mol Med.* 1996; 2(1):59-76.
4. Christiano AM, Pulkkinen L, Mcgrath JA, Uitto J. Mutation-based prenatal diagnosis of herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Prenat Diagn.* 1997; 17(4):343-54.
5. Ruzzi L, Pas H, Posteraro P, Mazzanti C, Didona B, Owaribe K. A homozygous nonsense mutation in type XVII collagen gene (COL17A1) uncovers an alternatively spliced mRNA accounting for an unusually mild form of non-herlitz junctional epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 2001; 116:182-7.
6. Fine JD. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2010, 5:12.
7. Nessa L, Azam U, Mazumder PS, Akhter S. Junctional Epidermolysis Bullosa: A Case Report. *Bangladesh J Child Health.* 2013; 37(3): 175-9.
8. Pasmooij A, Nijenhuis M, Brander R, Jonkman M. Natural Gene Therapy May Occur in All Patients with Generalized Non-Herlitz Junctional Epidermolysis Bullosa with COL17A1 Mutations. *Invest Dermatol.* 2012; 132:1374-83.
9. Darling T, Yee C, Bauer J, Hintner H. Revertant mosaicism: partial correction of a germ-line mutation in COL17A1 by a frame-restoring mutation. *J Clin Invest.* 1999; 103:1371-7.
10. Murrell DF. Dermatologic Clinics. Epidermolysis bullosa: Part II – Diagnosis and management; *Dermatol Clin.* 2010r; 28(2):319-24.

# Spirularin®



A revista de Dermatologia Alemã *Aesthetische Dermatologie* atribuiu à gama Spirularin® a distinção de Produto do Ano.

PharmaOne

Pharma International Medical Lda.

R. Prof. Vieira de Almeida, 38 | 1600-371 Lisboa | Tel.: 21 192 99 96 | e-mail: geral@pharmaone.pt

# CALCIFILAXIA URÉMICA SOB O EFEITO DO CALCIMIMÉTICO CINACALCET

Leonor Ramos<sup>1</sup>, I. Coutinho<sup>1</sup>, L. Linhares<sup>2</sup>, M. M. Brites<sup>3</sup>, José Carlos Cardoso<sup>3</sup>, Óscar Tellechea<sup>4</sup>, Margarida Gonçalo<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Interna do Internato Complementar de Dermatologia/Resident, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – HUC, Portugal

<sup>2</sup>Interno de Medicina Interna/Resident, Internal Medicine, Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – HG, Portugal

<sup>3</sup>Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – HUC, Portugal

<sup>4</sup>Chefe de Serviço, Professor Auxiliar da FMUC/Consultant Chief, Professor of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – HUC, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra Portugal

<sup>5</sup>Chefe de Serviço; Assistente Convidada/Consultant Chief, Invited Professor of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – HUC, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra Portugal

**Trabalho foi apresentado como Poster na Reunião de Primavera da SPDV (2012); Presented as a Poster at the Spring SPDV Meeting, 2012.**

**RESUMO** – A calcifilaxia urémica é uma complicação rara mas grave dos doentes dialisados. A patogenia não está claramente estabelecida, sendo os principais factores de risco o hiperparatiroidismo e a consequente elevação do produto fosfo-cálcico. Uma doente do sexo feminino de 72 anos de idade, sob hemodiálise há 15 anos, com hiperfosfatémia, normocalcémia e hiperparatiroidismo grave apesar da terapêutica com cinacalcet e sevelâmero, foi observada com lesões ulceradas dolorosas, de configuração geográfica, superfície necrótica central e bordos hemorrágicos na perna direita com 6 semanas de evolução. A biópsia cutânea revelou deposição de cálcio na parede de múltiplos vasos da derme profunda e hipoderme, confirmando a hipótese clínica evocada de calcifilaxia. Com o aumento das doses do cinacalcet e sevelâmero houve melhoria discreta das lesões ulceradas. Porém, a doente faleceu devido a múltiplas co-morbilidades. Relata-se um caso de ineficácia do cinacalcet no controlo dos parâmetros laboratoriais e nas consequentes lesões cutâneas.

**PALAVRAS-CHAVE** – Calcifilaxia; Cinacalcet; Hiperparatiroidismo.

## UREMIC CALCIPHYLAXIS UNDER THE CALCIMIMETIC CINACALCET

**ABSTRACT** – Uremic calciphylaxis is a rare but serious complication of dialysis patients. Its pathogenesis is not completely understood, although many risk factors have been identified, such as hyperparathyroidism. Cinacalcet (a calcimimetic agent) is used to keep calcium, phosphorus and PTH within the normal range. A 72-year old female patient, under hemodialysis for 15 years with hyperphosphatemia, normocalcemia and hyperparathyroidism despite therapy with cinacalcet and sevelamer, presented with several painful ulcerated lesions of the right leg, with a geographical configuration, central necrotic surface and hemorrhagic borders that progressed for 6 weeks. Cutaneous biopsy revealed vascular deposits of calcium in deep dermal and hypodermal vessels, confirming the clinical diagnosis of calciphylaxis. The necrotic borders of the ulcer improved when cinacalcet and sevelamer were administered in maximum doses. However, the patient passed away in consequence of comorbidities.



## Caso Clínico

We report a case in which cinacalcet was ineffective in controlling the phosphate and calcium abnormalities in an hemodialysis patient and, consequently, his cutaneous lesions.

**KEY-WORDS** – Calciphylaxis; Cinacalcet; Hyperparathyroidism.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*No sponsorship or scholarship granted.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Agosto/August 2014; Aceite/Accepted – Setembro/September 2014

*Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.*

### Correspondência:

Dr.ª Leonor Castendo Ramos

Serviço de Dermatologia e Venereologia  
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra  
Praceta Mota Pinto  
3000 Coimbra, Portugal  
E-mail: leonoricr@gmail.com

### INTRODUÇÃO

A causa mais frequente de calcificação metastática da pele e dos tecidos moles é a doença renal crónica (DRC)<sup>1</sup>. A calcifilaxia urémica caracteriza-se por calcificação vascular progressiva resultando em necrose isquémica da pele, tecido adiposo e, eventualmente, tecido muscular. A patogenia não está claramente estabelecida, havendo uma multiplicidade de factores implicados, nomeadamente o hiperparatidoismo secundário e a desregulação do metabolismo fosfo-cálcico com elevação do produto dos valores do cálcio e fósforo séricos.

As lesões de calcifilaxia iniciam-se geralmente como máculas ou manchas reticuladas de tonalidade violácea, que podem evoluir para bolhas e ulceração, e que são tipicamente muito dolorosas.

O tratamento é difícil, controverso, mal estabelecido e pouco eficaz. Assenta essencialmente na tentativa de controlo dos factores de risco e no tratamento local da lesão ulcerada para evitar sobreinfecção. As complicações são frequentes (sépsis e gangrena), sendo a mortalidade também elevada.

### CASO CLÍNICO

Uma doente do sexo feminino de 72 anos de idade, hemodialisada desde há 15 anos por nefropatia hipertensiva, com mau estado nutricional e baixo peso (45 kg), foi observada com múltiplas lesões ulceradas de configuração geográfica, com superfície necrótica centralmente e bordos hemorrágicos, que se tornaram rapidamente confluentes, abrangendo praticamente toda a face anterior da perna direita (Fig. 1). A doente referia queixas algicas muito intensas. As lesões haviam surgido sem traumatismo prévio, com progressão rápida em cerca de 6 semanas. Os pulsos distais (tibiais e pediosos) eram palpáveis e a circulação capilar normal. Do ponto de vista cutâneo não havia outras alterações significativas.

Como antecedentes pessoais relevantes, destacava-se uma insuficiência renal crónica (IRC) secundária a HTA sob diálise há 15 anos, estenose mitral severa secundária a endocardite bacteriana subaguda e fibrilhação auricular.

A doente era seguida em consultas de Nefrologia e Cardiologia e estava medicada com cinacalcet 60mg id,

## Caso Clínico

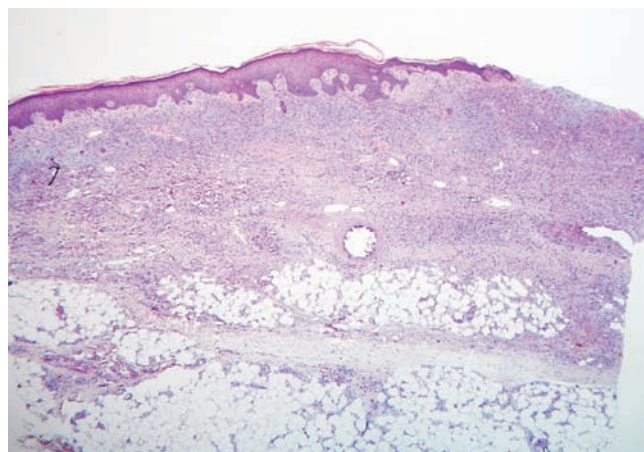


**Fig 1** - Lesões ulceradas, com configuração geográfica, com superfície necrótica, fundo fibrinoso e bordos hemorrágicos.

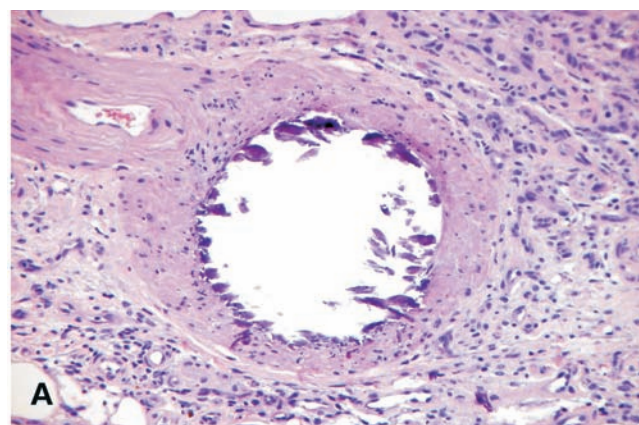
carbonato de sevelâmero 800mg 3id, epoietina  $\alpha$  2000UI 3x/semana, lactulose 15ml 3id, poliestireno sulfonato de cálcio 15g 2id, varfarina, amiodarona 200mg id, midodrina 5mg id e sinvastatina 20mg id.

Dos exames complementares realizados verificou-se a existência de anemia normocítica normocrômica (Hb 10,1g/dl), elevação da creatinina 6,38 mg/dl (normal < 1,18mg) e azoto ureico 58 mg/dl (normal <20.9mg/dl), elevação da fosfatase alcalina 259U/L (normal 30-120U/L), hiperfosfatemia 6,4mmol/L (normal <4,5mmol/l), normocalcemia 10,4mmol/L (8,8-10,6mmol/dl), e hiperparatireoidismo grave com PTH 2375pg/ml (normal <72pg/ml). O estudo de coagulação e auto-imunidade eram normais.

A biópsia cutânea realizada num dos bordos da úlcera mostrou deposição de cálcio em vasos da derme profunda e hipoderme (Fig. 2), tanto no lúmen (Fig. 3A)



**Fig 2** - Ulceração dermo-epidérmica com neovascularização, infiltrado inflamatório escasso e deposição vascular de cálcio (HE 40x).



**Fig 3** - A. Deposição de cálcio no lúmen de um vaso de parede muscular na derme profunda (HE 200x) B. Deposição de cálcio na parede de um vaso da hipoderme com espessamento da íntima (HE 400x).

## Caso Clínico



**Fig. 4** - Aspecto clínico das úlceras após optimização da terapêutica, com diminuição do componente necrótico, das dimensões e das queixas álgicas.

como na parede vascular (Fig. 3B), com infiltrado inflamatório escasso e neovascularização na derme circundante (Fig.s 2 e 3), confirmando a hipótese clínica evocada de calcifilaxia.

Para melhor controlo do hiperparatiroidismo secundário (e conseqüentemente melhorar as lesões cutâneas), elevaram-se ao máximo as doses do cinacalcet (90mg id) e sevelâmero (1600mg 3 id). Foi também aumentada a frequência da hemodiálise (5x/semana), com recurso a solução com baixo teor em cálcio. A medicação antálgica foi ajustada pela Consulta da Dor (tramadol 100 mg 2 id, paracetamol 1g 3id, metamizol magnésico 575mg 2id e gabapentina 300mg 2id). Houve melhoria discreta das lesões ulceradas com diminuição do componente necrótico (Fig. 4) e melhoria das queixas álgicas.

No entanto, a doente veio a falecer em 6 semanas, certamente também pelas importantes co-morbilidades associadas.

### DISCUSSÃO

A calcifilaxia é uma síndrome pouco compreendida e com elevada mortalidade, sendo provavelmente a complicação cutânea mais temida da DRC terminal<sup>2</sup>. Apesar de rara, ocorre em cerca de 4% dos doentes com DRC,<sup>2</sup> com uma incidência de 1%/ano,<sup>4</sup> mais frequentemente no sexo feminino, numa proporção de 3:1<sup>3</sup>.

As complicações são frequentes e a mortalidade elevada, podendo alcançar os 60-80%. A causa de morte mais frequente é a sépsis, com ponto de partida nas ulcerações cutâneas<sup>1,3,4</sup>.

A etiopatogenia da calcifilaxia é ainda obscura, existindo múltiplos factores de risco associados, dos quais se destacam DRC, diálise (essencialmente peritoneal), hipercalcémia, hiperfosfatémia, elevação do produto fosfo-cálcico, hiperparatiroidismo, sexo feminino, tratamento com varfarina, diabetes *mellitus* e obesidade ou má nutrição<sup>2,3,4</sup>. No presente caso estavam presentes muitos destes factores que poderão ter contribuído para o desenvolvimento das lesões de calcifilaxia.

Estudos moleculares e citoquímicos mais recentes revelaram o papel crucial de alguns factores envolvidos no metabolismo ósseo na patogénese da calcifilaxia. Destacam-se o receptor activador do factor nuclear  $\kappa$ B (RANK), ligando RANK e osteoprotegerina, que terão uma acção na regulação da mineralização esquelética e extra-esquelética,<sup>3</sup> e que estarão alterados em doentes em estado urémico.

As lesões de calcifilaxia desenvolvem-se e progridem muito rapidamente. Podem ser únicas ou múltiplas e estão, em 90% dos casos, localizadas aos membros inferiores, embora possam também ocorrer nas mãos, dorso e abdómen<sup>3,4</sup>. Por regra, as lesões proximais (abdómen, coxas, glúteos) acarretam um pior prognóstico<sup>4</sup>.

As lesões cutâneas iniciais são geralmente lesões do tipo do *livedo reticularis*, podendo também surgir como pápulas, placas e nódulos eritematosos. As lesões já estabelecidas têm configuração irregular, tonalidade purpúrica e ulceração necrótica, sendo extremamente dolorosas<sup>1,3,4</sup>. As lesões cutâneas resultam de alterações agudas micro-oclusivas dos vasos de pequeno e médio calibre, podendo levar a *livedo necrotizante* (mais comumente nos membros inferiores), necrose da gordura abdominal ou mesmo necrose digital<sup>2</sup>.



O diagnóstico definitivo é histológico, pelo que as biópsias incisionais deverão ser profundas (abragendo o tecido adiposo) para que se sejam observadas as alterações características: calcificação das arteríolas de pequeno e médio calibre, hiperplasia da íntima e fibrose, como no presente caso.

O tratamento da calcifilaxia é difícil e controverso, já que as opções terapêuticas disponíveis são limitadas e insatisfatórias, baseando-se essencialmente em medidas de suporte<sup>4</sup>. Os factores desencadeantes deverão ser identificados e controlados, bem como os factores de risco cardiovascular. As concentrações de cálcio e fósforo deverão ser (tanto quanto possível) normalizadas de modo a manter o produto fosfo-cálcico e PTH dentro de valores normais. Nesse âmbito, deve ser assegurada a utilização de quelantes de fósforo sem cálcio ou alumínio na sua constituição (de que é exemplo o sevelâmero) e diálise com baixo teor de cálcio, podendo ser também necessário aumentar a frequência e a duração das sessões de diálise.

O cuidado local das lesões é crucial de modo a evitar sobreinfecções, umas das complicações mais temidas e mais frequentes.

A paratiroidectomia, controlando definitivamente o problema do hiperparatiroidismo, é advogado por múltiplos autores<sup>2,4</sup>. Associa-se a uma melhoria da cicatrização das ulcerações, bem como da taxa de sobrevivência<sup>4</sup>. No entanto, pelo risco de doença óssea adinâmica, este tratamento está limitado aos doentes com calcifilaxia associada a hiperparatiroidismo<sup>2</sup>.

Os bifosfonatos aumentam a produção de osteoprotegrina e inibem a calcificação vascular, podendo ser também utilizados como adjuvantes no tratamento da calcifilaxia<sup>3</sup>. O recurso a câmara hiperbárica, pela estimulação da angiogénese, foi também tentado no tratamento desta patologia<sup>1</sup>. O tiosulfato de sódio endovenoso ou intraperitoneal pode ser também encarado como uma alternativa terapêutica. Devido ao seu efeito antioxidante e ao seu poder de solubilização dos depósitos de cálcio, têm vindo a surgir vários relatos na literatura relativos ao seu uso *off-label* nesta patologia<sup>3</sup>.

O cinacalcet é um agente calcimimético que, ao aumentar a sensibilidade do receptor de cálcio das células da paratiróide ao cálcio extracelular, diminui a

produção de PTH<sup>2,3</sup>, sendo actualmente utilizado na doença renal crónica associada a hiperparatiroidismo secundário. No tratamento de calcifilaxia em doentes com contra-indicação cirúrgica para paratiroidectomia o cinacalcet é cada vez mais utilizado, estando comprovado o seu papel na redução dos níveis de PTH, cálcio e fósforo e os seus efeitos benéficos nestes doentes<sup>2-6</sup>. É mesmo apontado por alguns como alternativa terapêutica válida e eficaz<sup>2,4,5</sup>.

Os autores descrevem um caso de calcifilaxia com desfecho fatal no qual o cinacalcet, mesmo nas doses mais elevadas, e em associação a outras medidas, se revelou ineficaz no controlo dos valores da PTH e fósforo sérico e nas consequentes lesões cutâneas. A prevenção e o diagnóstico precoce são os factores fundamentais para diminuir a incidência desta patologia.

### REFERÊNCIAS

1. Fairley JA. Calcifying and ossifying disorders of the skin. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology* 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008.p. 653-9.
2. Pallure V, Comte C, Leray-Mouragues H, Dereure O. Cinacalcet as first-line treatment for calciphylaxis. *Acta DermVenereol*. 2008; 88:62-3.
3. Nunley J, Khjan S, Vinson R, Meffert J, Gelfand J, Elston D Calciphylaxis. *Medscape*. 2013. [consultado em 16 Julho 2014]. Disponível em <http://emedicine.medscape.com/article/1095481-overview>.
4. Mohammed I, Sekar V, Bibtana A, Mitra S, Hutchinson A. Proximal calciphylaxis treated with calcimimetic "cinacalcet". *Nephrol Dial Transplant*. 2008; (23):387-9.
5. Velasco N, MacGregor M, Innes A, MacKay I. Successful treatment of calciphylaxis with cinacalcet – an alternative to parathyroidectomy? *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21:1994-2004.
6. Robinson M, Augustine J, Korman N. Cinacalcet for the treatment of calciphylaxis. *Arch Dermatol*. 2007; 143(2):152-4.



# NOVO NORMADERM HYALUSPOT

## TECNOLOGIA "DE PONTA" CONTRA AS BORBULHAS

A 1ª TECNOLOGIA DE VICHY  
"EFEITO PENSO" + PURIFICANTE  
(ÁCIDO HIALURÓNICO+ACTIVOS  
RECONHECIDOS PELA  
DERMATOLOGIA: ÁCIDO  
SALICÍLICO + LHA).

**Em 2H**



**ACÇÃO PURIFICANTE  
SOBRE A BORBULHA** (Teste in vitro)

**Após 48H\***



**DUPLA ACÇÃO:**  
**Anti-imperfeições**  
**Anti-marcas**

\*Estudo clínico e auto-avaliação 36 indivíduos.

Uma acção purificante contra as  
borbulhas e um filme isolante,  
invisível e protector à superfície.

APLICAÇÃO  
FRESCA  
E LOCALIZADA

A SUA PELE IDEAL  
**VICHY**  
LABORATOIRES

**PELE SENSÍVEL  
SEM PARABENOS**  
COM ÁGUA TERMAL DE VICHY

# CALCINOSE CUTIS, INSUFICIÊNCIA RENAL E HEPARINAS DE BAIXO PESO MOLECULAR CONTENDO CÁLCIO

Pedro Mendes-Bastos<sup>1</sup>, Vasco Coelho-Macias<sup>2</sup>, Rodrigo Carvalho<sup>2</sup>, Adelaide Milheiro<sup>3</sup>, Jorge Cardoso<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Interno de Dermatovenereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Dermatovenereologia/Consultant of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

<sup>3</sup>Assistente Hospitalar Graduada de Anatomia Patológica/Consultant of Pathology, Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

<sup>4</sup>Diretor de Serviço, Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief and Head of Dermatology and Venereology Department, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

**RESUMO** – Foi solicitada observação por Dermatologia de uma doente de 35 anos de idade, de raça negra, por 2 nódulos subcutâneos localizados na região paraumbilical direita e flanco direito com 2 semanas de evolução. Da história prévia, destaque para doença renal crónica em programa de hemodiálise e infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH-1). Ao exame objetivo observaram-se 2 nódulos bem delimitados, subcutâneos, sem alteração da coloração; à palpação, estes eram dolorosos, de consistência pétrea e não aderentes aos planos profundos. Foi realizada biópsia incisional para exame histopatológico, que confirmou a hipótese diagnóstica de calcinose cutis. Uma revisão cuidadosa de toda a medicação realizada permitiu estabelecer a relação entre este achado e a administração subcutânea de nadroparina cálcica nessa localização, umas semanas antes. A dermatose regrediu espontaneamente em 2 meses após a suspensão das injeções subcutâneas de nadroparina cálcica. A calcinose cutis devida à administração de heparinas de baixo peso molecular contendo cálcio é rara, admitindo-se que elevação do produto fósforo-cálcio possa ser determinante na sua fisiopatologia. É geralmente autolimitada, resolvendo espontaneamente.

**PALAVRAS-CHAVE** – Doenças da pele; Calcinose; Insuficiênciar; Nadroparina.

## CALCINOSIS CUTIS, RENAL INSUFFICIENCY AND LOW-MOLECULAR-WEIGHT CALCIUM-CONTAINING HEPARINS

**ABSTRACT** – A 35-year old black woman was referred to a Dermatology appointment due to subcutaneous nodules located in the right paraumbilical region and right flank that had appeared 2 weeks before. Her medical history was relevant for renal insufficiency on hemodialysis and infection by the human immunodeficiency virus (HIV-1). On physical examination there were two well-defined subcutaneous nodules; upon palpation, these lesions had a hard consistency, were painful and not adherent to the deep planes. An incisional biopsy was performed and histopathological examination was consistent with the diagnostic hypothesis of calcinosis cutis. A careful review of all medication established a temporal relationship between the skin nodules and subcutaneous administration of nadroparin calcium in that location. The nodules resolved spontaneously within 2 months after stopping the nadroparin calcium subcutaneous injections. Calcinosis cutis due to subcutaneous administration of low-molecular-weight calcium-containing heparins is rare and it is assumed that an elevated calcium-phosphorus product may be decisive in its pathophysiology. It is generally self-limited, resolving spontaneously.

**KEY-WORDS** – Calcinosis; Nadroparin; Renal insufficiency; Skin diseases.

## Caso Clínico

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*No sponsorship or scholarship granted.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Agosto/August 2014; Aceite/Accepted – Setembro/September 2014

### Correspondência:

Dr. Pedro Mendes Bastos

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de Curry Cabral

Rua da Beneficência, n.º 8

1069-166 Lisboa, Portugal

### INTRODUÇÃO

A deposição de sais de cálcio insolúveis na pele e/ou tecido celular subcutâneo denomina-se calcinose *cutis*, uma entidade pouco frequente que pode ocorrer em diferentes contextos clínicos<sup>1</sup>. Inicialmente na forma de nódulos de fosfato de cálcio, os depósitos progridem para a formação de cristais de hidroxapatite de cálcio por entre o colagénio da matriz extracelular<sup>2</sup>. A calcinose cutânea é habitualmente classificada quanto ao mecanismo fisiopatológico, distinguindo-se cinco tipos principais: calcinose metastática, calcinose distrófica, calcinose iatrogénica, calcinose idiopática e calcifilaxia<sup>1,3</sup>.

As reações adversas no local de injeção de heparinas de baixo peso molecular são raras, podendo ser de origem imunológica ou não imunológica. Algumas das reações adversas locais mais frequentes como necrose cutânea induzida pela heparina, dermatite de contacto alérgica (imunológicas), hematoma ou induração cutânea após administração (não imunológicas) devem ser excluídas.

### CASO CLÍNICO

Foi solicitada observação por Dermatologia de uma doente de 35 anos de idade, raça negra, por 2 nódulos subcutâneos localizados na região paraumbilical direita e flanco direito com 2 semanas de evolução. Da história prévia, destaque para doença renal crónica terminal em programa de hemodiálise por nefropatia hipertensiva e infeção pelo vírus da imunodeficiência humana

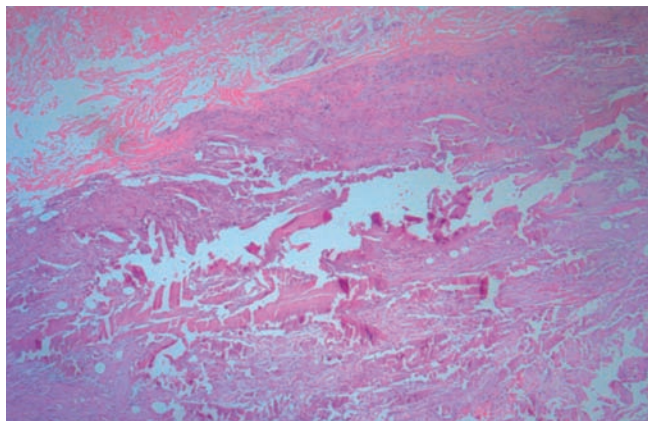


**Fig 1** - Ao exame objetivo, palpavam-se 2 nódulos subcutâneos, bem delimitados, dolorosos, e de consistência pétreas em localização paraumbilical direita e no flanco direito (setas).

(VIH-1). Encontrava-se em estudo por massa anexial direita. Ao exame objetivo observaram-se 2 nódulos bem delimitados, cor da pele, subcutâneos; à palpação, estes eram dolorosos, bem delimitados, de consistência pétreas e não aderentes aos planos profundos (Fig. 1). Dado o contexto clínico, foram admitidas como hipóteses diagnósticas calcinose *cutis*, granuloma de corpo estranho, metástase de neoplasia pélvica, paniculite e linfoma T tipo paniculítico. Analiticamente, destaque para Creatinina plasmática de 10,4mg/dL, Ureia plasmática 129mg/dL, Fósforo sérico 8,5mg/dL (intervalo

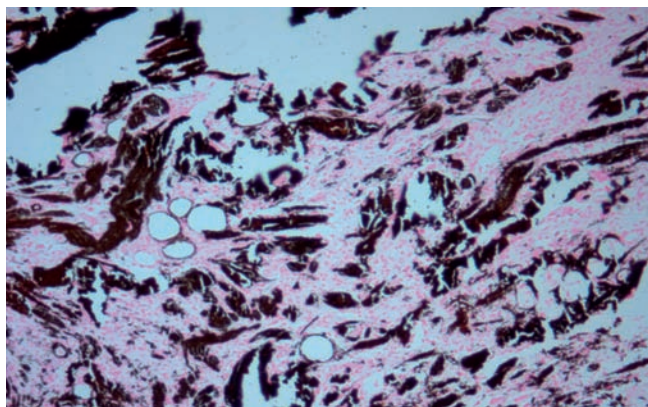


## Caso Clínico

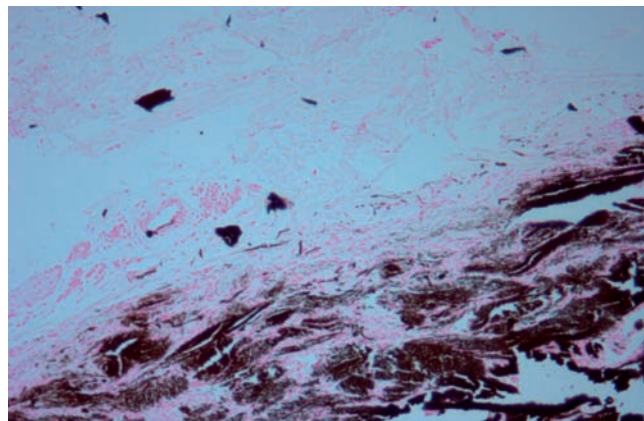


**Fig 2** - Biópsia cutânea (H&E, 100X): Epiderme e derme superficial e media sem alterações; na transição entre derme profunda e hipoderme, prováveis depósitos de cálcio, basofílicos, com aparência fragmentada dos tecidos e fendas arterfactuais.

de referência 2,5-4,5), Cálcemia 7,9mg/dL (8,4-10,2), Produto fósforo-cálcio 67,15mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> (intervalo de referência <57), CD4+ 226células/m<sup>3</sup>, carga viral VIH-1 indetetável. Solicitada ecografia cutânea que revelou aspetos sugestivos de calcificação subcutânea. Foi realizada biópsia incisional para exame histopatológico que revelou abundantes depósitos de cálcio na derme profunda e tecido celular subcutâneo pela coloração de von Kossa, envolvendo as fibras de colagénio e elastina e rodeando os adipócitos, sem infiltrado inflamatório presente (Fig 2). Confirmou-se, assim, a hipótese diagnóstica de calcinose cutis. A ausência de outras lesões cutâneas e uma revisão cuidadosa de toda a medicação realizada permitiu estabelecer a relação entre este achado e a administração subcutânea de nadroparina



**Fig 4** - Biópsia cutânea (von Kossa, 100x): depósitos de cálcio extracelulares (a negro) envolvendo os feixes de colagénio e elastina.

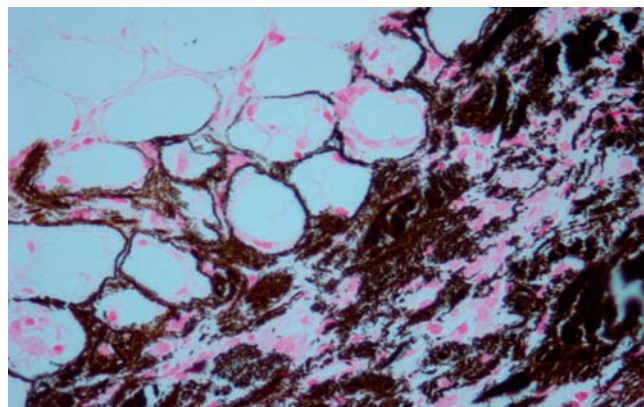


**Fig 3** - Biópsia cutânea (von Kossa, 40x): depósitos de cálcio extracelulares (a negro) na transição da derme profunda para tecido celular subcutâneo.

cálcica nessa localização 3 semanas antes. Em simultâneo, a doente estava medicada com darbopoetina de administração subcutânea 2 vezes por semana nas coxas, local onde não se verificou surgimento de qualquer lesão. Optou-se por não instituir qualquer terapêutica. A doente foi reobservada 4 semanas após o diagnóstico, verificando-se remissão completa da dermatose. A massa anexial foi excisada e o diagnóstico histológico foi de cistadenoma seroso do ovário.

### DISCUSSÃO

Os autores apresentam um caso de calcinose cutis após injeção de nadroparina cálcica no contexto de insuficiência renal crónica e infeção por VIH-1. Revendo



**Fig 5** - Biópsia cutânea (von Kossa, 400x): depósitos de cálcio extracelulares (a negro) rodeando os adipócitos no tecido celular subcutâneo.



## Caso Clínico

a literatura, conclui-se que se trata de uma reação não imunológica à administração de heparinas de baixo peso molecular contendo cálcio<sup>1</sup>, sendo rica a discussão relativamente à sua fisiopatologia. Apesar de não estar ainda totalmente esclarecido, admite-se que esta forma de calcinose possa resultar de uma combinação de mecanismos: por um lado, calcificação distrófica (trauma local de injeções subcutâneas) e, por outro, calcificação metastática (ambiente bioquímico favorável com elevação do produto fósforo-cálcico)<sup>4</sup>. Neste contexto, ao se exceder localmente a solubilidade fósforo-cálcica após as injeções subcutâneas de nadroparina, a precipitação do cálcio nos tecidos ocorre<sup>1,4</sup>. A correlação clínico-histológica é a chave para o diagnóstico.

Esta entidade foi inicialmente descrita por Tumati<sup>5</sup> em 1988 e foram publicados desde então 19 casos<sup>1,4-13</sup>. Clinicamente semelhantes e todos com remissão espontânea, à exceção de um caso<sup>7</sup>, no qual foi realizada excisão cirúrgica dos nódulos. O tempo de latência entre a administração da heparina contendo cálcio e o surgimento de lesões cutâneas varia entre escassos dias e algumas semanas<sup>1-13</sup>. Em termos analíticos, a elevação do produto fósforo-cálcio foi uma constante, à exceção de dois casos<sup>11,13</sup>, mantendo a polémica acesa no que diz respeito à sua fisiopatologia. Histologicamente, a derme mais basofílica e com um aspeto fragmentado pode sugerir esta entidade, embora a confirmação diagnóstica requeira a coloração de von Kossa que cora de negro os sais de cálcio. Os vários casos publicados apresentam aspetos comuns como depósitos abundantes de cálcio extracelulares na derme e tecido celular subcutâneo, e ausência de proliferação endotelial ou trombos vasculares<sup>4</sup> – aspetos importantes no diagnóstico diferencial com calcifilaxia. Depósitos de cálcio em paliçada, depósitos geométricos preferencialmente envolvendo as fibras de colagénio e elastina, cristais pleomórficos dispostos em grinalda e presença de infiltrado inflamatório linfocitário ou tipo reação de corpo estranho são aspetos histológicos ocasionalmente descritos, mas não de uma forma transversal<sup>1,4</sup>. Os exames de imagem podem sugerir a presença de cálcio. É referido um caso na literatura submetido a provas epicutâneas, testes prick, testes intradérmicos e provas de provocação com várias heparinas, tendo todos os resultados sido negativos<sup>1</sup>.

Em suma, a calcinose *cutis* após administração de heparinas de baixo peso molecular contendo cálcio é rara, tem aspetos histológicos característicos e habitualmente remite espontaneamente. A utilização de heparinas de baixo peso molecular não-cálcicas deve ser preferida nos doentes com elevação do produto fósforo-cálcio.

## BIBLIOGRAFIA

1. Eich D, Scharffetter-Kochanek K, Weihrauch J, Krieg T, Hunzelmann N. Calcinosis of the cutis and subcutis: an unusual nonimmunologic adverse reaction to subcutaneous injections of low-molecular-weight calcium-containing heparins. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50(2):210-4.
2. Touart DM, Sau P. Cutaneous deposition diseases. Part II. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 39:527-44.
3. Reiter N, El-Shabrawi L, Leinweber B, Berghold A, Aberer E. Calcinosis cutis Part I diagnostic pathway. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65:1-12.
4. Boccara O, Prost-Squarcioni, Battistella M, Brousse N, Rongioletti F, Fraitag S. Calcinosis Cutis: A rare reaction to subcutaneous injections of calcium-containing heparin in patients with renal failure. *Am J Dermatopathol*. 2010; 32:52-5.
5. Tumati B, Azzarito C, lo Scocco G, Veneziani M, Bertani A. *Medicina*. 1988; 8(3):322-3.
6. Campanelli A, Kaya G, Masouyé I, Borradori L. Calcifying panniculitis following subcutaneous injections of nadroparin-calcium in a patient with osteomalacia. *Br J Dermatol*. 2005; 153(3):657-60.
7. Bonnacarrère L, Templier I, Carron PL, Maurizi J, Salameire D, Beani JC, et al. *J Mal Vasc*. 2009; 34(5):366-71.
8. van Haren FM, Ruiten DJ, Hilbrands LB. Nadroparin-induced Calcinosis cutis in renal transplant recipients. *Nephron*. 2001; 87(3):279-82.
9. Wanic-Kossowska M, Koziół L, Roszkowiak B, Lacka M, Frankiewicz D, Mandel M. [Calcified subcutaneous nodules in patients with chronic renal failure as a result of injections with nadroparin (Fraxiparine)]. *Pol Arch Med Wewn*. 1998; 99(5):414-6.
10. Koch Nogueira PC, Giuliani C, Rey N, Saïd MH, Cochat P. Calcifying panniculitis in a child after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12(1):216-8.
11. Taylor A, Parry G. Calcified subcutaneous nodule in a heart transplant recipient. *Clin Exp Dermatol*. 1996; 21(2):173-4.
12. Fox JG, Walli RK, Jaffray B, Simpson HK. Calcified subcutaneous nodules due to calcium heparin injections in a patient with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1994; 9(2):187-8.
13. Nuno-Gonzalez A, Calzado-Villareal L, Gutierrez-Pascual M, Gamo-Villegas R, Sanz-Robles H, Sanchez-Gilo A, et al. An unusual effect of nadroparin injections: Calcinosis cutis. *Dermatol Online J*. 2011; 17(11):4.

# CIANOSE E PÚRPURA NOS QUIRODÁCTILOS – FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL, A PROPÓSITO DE UM CASO

Fred Bernardes Filho<sup>1</sup>, Bianca Passos Leite dos Santos<sup>2</sup>, Marjorie Soares Pereira Gonçalves<sup>3</sup>, Suzana Mary de Carvalho<sup>4</sup>, Viviane Vargas dos Santos<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Pós Graduando de Dermatologia/Graduated in Dermatology, Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay, Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA/SCMRJ), Brasil

<sup>2</sup>Universidade Estácio de Sa/Estácio de Sa University, Rio de Janeiro, Brasil

<sup>3</sup>Universidade Fluminense/Fluminense Federal University, (UFF), Niterói (RJ), Brasil

<sup>4</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro/Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Brasil

<sup>5</sup>Departamento de Medicina Interna/Department of Internal Medicine, Hospital de Caridade de Ijuí, Rio Grande Federal University, (HCI/FURG), Rio Grande (RS), Brasil.

**RESUMO** – As púrpuras e a cianose são lesões elementares frequentemente vistas por médicos de diversas especialidades. Suas causas podem variar de doenças raras, como trombofilias, a traumatismos ocupacionais. Os fundamentos da formação destas lesões devem ser de domínio dos dermatologistas para que possam auxiliar no diagnóstico correto da doença de base. Os autores relatam o caso de um paciente em internação hospitalar que apresentava cianose e equimose nos dígitos causadas por traumatismos repetitivos nos dedos para a aferição da glicemia capilar. Os possíveis diagnósticos diferenciais do caso em questão são revisados.

**PALAVRAS-CHAVE** – Cianose; Dedos; Púrpura.

---

## CYANOSIS AND PURPURA IN FINGERS – FUNDAMENTALS OF THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS, APROPOS OF A CASE

**ABSTRACT** – The purpura and cyanosis are elementary lesions frequently seen by medical doctors of several specialties. Its causes can range from rare diseases, such as thrombophilia, to the occupational injuries. The fundamentals of the formation of these lesions should be domain of dermatologists so that they can aid in the correct diagnosis of the underlying disease. The authors report the case of a patient in hospital who had cyanosis and ecchymosis in the digits caused by repetitive trauma to fingers in the measurement of capillary blood glucose. The differential diagnosis of the case is reviewed.

**KEY-WORDS** – Cyanosis; Fingers; Purpura.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*No sponsorship or scholarship granted.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Agosto/August 2014; Aceite/Accepted – Setembro/September 2014

## Caso Clínico

### Correspondência:

Dr. Fred Bernardes Filho

Marquês de Caxias, nº 9, Sobrado, Centro

24030-050. Niterói (RJ), Brasil

Tel: +55 (21) 98092-9535

Fax: +55 (21) 3619-1511

Email: f9filho@gmail.com

### INTRODUÇÃO

A semiologia define cianose como coloração azul-arroxeadada da pele. Ocorre por aumento da hemoglobina reduzida no sangue capilar além de 5g% (o normal é em torno de 2,6g%). A cianose não é detectável até que a saturação de oxigênio no sangue seja menor que 85%<sup>1</sup>. Quanto à lesão purpúrica, ela decorre de uma pequena hemorragia dos vasos da derme e/ou hipoderme, cujas hemácias extravasadas são fagocitadas pelos macrófagos que transformam o pigmento hemoglobínico em hemossiderina.

Há três tipos de cianose. Cianose central: resultado de hipoxemia arterial; cianose periférica: associada à estase, a qual permite uma extração mais acentuada de oxigênio da hemoglobina contida no sangue periférico; cianose por alteração da hemoglobina (Tabela 1)<sup>3,4</sup>.

Os autores descrevem o caso de um paciente com pneumonia que durante a internação hospitalar apresentou cianose e petéquias nos dígitos. Após a exclusão de outras doenças causadoras de cianose e avaliação cuidadosa das lesões, concluiu-se tratar-se de cianose mista. Os traumatismos repetidos nos quirodáctilos para a aferição da glicemia capilar, resultando, inclusive nas petéquias observadas, associado

ao quadro de pneumonia, resultaram na cianose digital apresentada.

### CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 71 anos de idade, hipertenso e diabético, foi internado por quadro de pneumonia e fibrilação atrial de alta resposta. À admissão hospitalar foi verificado descontrole glicêmico e indicada substituição dos hipoglicemiantes orais por insulina. Durante a internação, houve piora do padrão respiratório com aumento da extensão da pneumonia. A partir do quinto dia de hospitalização, surgiram lesões purpúricas e cianose nos quirodáctilos.

Os exames laboratoriais demonstravam leucocitose (18.000leucócitos/mm<sup>3</sup>) com neutrofilia acentuada (90% de neutrófilos); eletrólitos e bioquímica não eletrolítica dentro dos padrões de normalidade. Em seguida, foi solicitado parecer da dermatologia pela equipe de clínica médica.

Ao exame dermatológico, as falanges distais dos quirodáctilos apresentavam um aspecto cianótico (Fig. 1). Foram observadas equimoses, petéquias, múltiplas lesões perfurantes e cianose nas polpas digitais dos dedos

Tabela 1 - Tipos de cianose.

TIPO	CAUSAS
Cianose central	<ul style="list-style-type: none"><li>• Redução da concentração de oxigênio (altitudes elevadas)</li><li>• Alteração da ventilação pulmonar (tumores, enfisema pulmonar, atelectasia)</li><li>• Transtornos de difusão (infecções, fibrose pulmonar, edema de pulmão na insuficiência cardíaca)</li><li>• Transtornos de perfusão (insuficiência cardíaca grave, embolia pulmonar, cardiopatias congênitas)</li><li>• Shunts arteriovenosos (Tetralogia de Fallot, tronco arterioso, Síndrome de Eisenmenger, atresia tricúspide, comunicação interatrial ou interventricular com hipertensão pulmonar e fístulas vasculares pulmonares)</li></ul>
Cianose periférica	<ul style="list-style-type: none"><li>• Exposição ao frio (vasoconstrição)- mais comum</li><li>• Insuficiência congestiva grave (congestão periférica)</li><li>• Doença de Raynaud (transtorno vasomotor)</li><li>• Acrocianose (transtorno vasomotor com espasmos de pequenos capilares ou artérias)</li></ul>
Cianose por alteração da hemoglobina	<ul style="list-style-type: none"><li>• Metemoglobinemia</li></ul>

## Caso Clínico



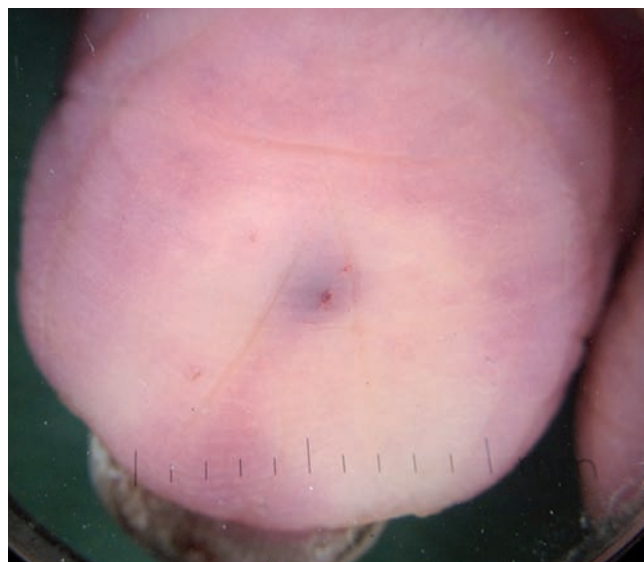
**Fig 1** - Aspecto cianótico das falanges distais dos quirodáctilos.

das mãos (Fig.s 2 e 3). Apesar da dieta apropriada e uso da insulina suplementar para controle da hiperglicemia, foi difícil obter o controle glicêmico do paciente. Em virtude da necessidade do rígido controle da glicemia, foram realizadas avaliações da glicemia capilar a cada 3 horas e os múltiplos ferimentos provocados pela lanceta nas polpas digitais resultaram em equimoses e petéquias das falanges distais, simulando um quadro de isquemia periférica. Tais traumatismos múltiplos ainda resultaram em lesão endotelial, aumento da permeabilidade capilar com prejuízo na microcirculação resultando em cianose periférica e simulação de quadro de isquemia periférica. Além disso, o quadro de pneumonia extensa favoreceu o surgimento de uma cianose central por distúrbio na difusão e ventilação pulmonar.

Assim, concluímos tratar-se de cianose mista, associada a petéquias e equimoses. A evolução foi boa, havendo desaparecimento das lesões após a melhora clínica e a interrupção da realização de múltiplas puncturas.



**Fig 2** - Lesões equimóticas nas polpas digitais dos quirodáctilos e presença de múltiplas lesões perfurantes provocadas para realização da glicemia capilar.



**Fig 3** - Detalhe do local da punctura para realização da glicemia capilar, com equimose perilesional. A área anêmica da falange é resultado da vitropressão provocada pelo uso do dermatoscópico.

### DISCUSSÃO

As lesões purpúricas são classificadas em petéquia (lesão puntiforme) e equimose (lesão purpúrica em lençol). O hematoma é uma coleção maior, em geral, de natureza traumática<sup>2</sup>. As lesões purpúricas diferem das lesões eritematosas porque não desaparecem à vitropressão ou digitopressão<sup>2,5</sup>. A coloração da lesão, em alguns casos, pode fornecer pistas do tempo de sua evolução. O sangue extravasado na pele será reabsorvido, e isso provoca variação cromática desde o início ao pleno reparo da lesão. Essa mudança de tons é conhecida como espectro equimótico de Legrand du Saulle e tem importante valor na traumatologia forense. Algumas regiões, por peculiaridades anatômicas, não apresentam o espectro equimótico. São elas a conjuntiva ocular, os dedos e as regiões palmo-plantares<sup>5,6</sup>. As púrpuras podem ser divididas em dois grupos: trombocitopênicas (contagem baixa de plaquetas) e não trombocitopênicas (contagem normal de plaquetas). Na etiopatogenia das púrpuras que ocorrem nas extremidades, devem-se pesquisar drogas, infecções (endocardite infecciosa, meningococcemia) e outras doenças de base<sup>1,2,5</sup>. Traumatismos ocasionais e ocupacionais como repetidas puncturas feitas por costureiras e bordadeiras também podem produzir petéquias e equimoses nos dígitos, semelhante ao caso apresentado.



## Caso Clínico

Merece destaque o fato de que algumas dermatoses são observadas com maior frequência nos pacientes diabéticos, tais como candidíase cutânea, dermatofitoses disseminadas ou recorrentes, acantose nigricans, mal perfurante plantar, entre outras. Em alguns casos, pode-se observar atrofia decorrente da própria aplicação da insulina<sup>7,8</sup>.

Embora os hipoglicemiantes orais sejam amplamente utilizados em pacientes ambulatoriais, existem muitas desvantagens em mantê-los durante a internação. Os agentes orais só devem ser mantidos no paciente com diabetes *mellitus* tipo 2, bem controlado, em internações eletivas, de curta duração, desde que não concorram com outros medicamentos ou com alterações nutricionais que possam deteriorar o controle glicêmico<sup>9</sup>. Ao contrário destes, a insulina age rapidamente, responde bem às titulações da dose, e pode ser utilizada em praticamente todos os pacientes, e em qualquer condição clínica para controlar a glicemia. Durante a internação é preconizada a avaliação da glicemia capilar quatro vezes por dia (pré-refeições e às 23 horas), sendo esta realizada através de uma picada superficial com uma lanceta ou agulha na ponta do quirodático do paciente<sup>9</sup>. Nos casos de internação prolongada, lesões similares a estas apresentadas no caso em questão podem ocorrer. Estes sinais clínicos, cianose e púrpuras, se somados aos sintomas podem direcionar ao correto diagnóstico.

Os autores concluem que os fundamentos da formação das púrpuras e cianose e os diversos diagnósticos diferenciais que podem apresentar estas lesões elementares devem ser de domínio dos dermatologistas. O correto diagnóstico da doença de base exige um raciocínio semiológico necessário ao médico assistente quando se vê frente a estes tipos de lesões, no dia-a-dia ambulatorial ou em interconsultas de especialidades nas enfermarias hospitalares. Ressalta-se que a dermatoscopia ganha a cada dia mais importância na prática clínica, com o aumento do número de suas indicações, acrescentando nova dimensão ao exame clínico. Os autores destacam o dermatoscópio como um valioso instrumento no correto diagnóstico do caso apresentado.

## REFERÊNCIAS

1. Porto CC. *Semiologia Médica*. 4<sup>th</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
2. Krause K, Azulay RD. Púrpuras. In Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L, eds. *Azulay Dermatologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. p. 344-6.
3. Rashid BA, Houshmand EB, Heffernan MP. Hematologic Diseases. In Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology in general medicine*. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1373-1385.
4. Ferreira JC, Carvalho CRR. Insuficiência Respiratória Aguda. In Lopes AC, editor. *Tratado de Clínica Médica*. São Paulo: Roca; 2006. p. 4645-4649.
5. Cox NH, Coulson IH. Diagnosis of Skin Disease. In Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8<sup>th</sup> ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2010. p. 5.1-25.
6. Bernardes Filho F, Quaresma MV, Paolini KS, Rocha NC, Kac BK, Azulay-Abulafia L. Talon noir: dermoscopy assisted differential diagnosis of pigmented lesions. *Surg Cosmet Dermatol* 2013; 5:151-3.
7. Behm B, Schreml S, Landthaler M, Babilas P. Skin signs in diabetes mellitus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26:1203-11.
8. Roselino AMF. Doenças de origem metabólica e nutricional. In Ramos-e-Silva M, Castro MCR eds. *Fundamentos de Dermatologia*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2010:1097-114.
9. Diabetes.org.br [página na internet]. Controle da hiperglicemia intra-hospitalar em pacientes críticos e não críticos [acesso 8 Abr 2014]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/attachments/posicionamento/posicionamento-sbd-n-02-2011.pdf>

# DERMATOSE BOLHOSA IGA LINEAR EM DOENTE COM COLITE ULCEROSA – UMA ASSOCIAÇÃO RARA MAS ESTABELECIDADA

António Fernandes Massa<sup>1</sup>, Catarina Moreira<sup>2\*</sup>, Cármen Lisboa<sup>3\*</sup>, Paulo Santos<sup>3</sup>, Joana Pardal<sup>4</sup>, Filomena Azevedo<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Interno do Internato de Dermatovenereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar V. N. Gaia/Espinho, EPE, Vila Nova de Gaia, Portugal

<sup>2</sup>Interna do Internato Complementar de Dermatovenereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, C.H. de S. João EPE, Porto, Portugal

<sup>3</sup>Assistente Hospitalar Graduado/Graduated Consultant, Serviço de Dermatologia e Venereologia, C.H. de S. João EPE, Porto, Portugal

<sup>4</sup>Interna do Internato Complementar de Anatomia Patológica/Resident, Pathology, Serviço de Anatomia Patológica, C.H. de S. João EPE Porto, Portugal

<sup>5</sup>Chefe de Serviço e Directora de Serviço/Consultant Chief and Head, Serviço de Dermatologia e Venereologia, C.H. de S. João EPE, Porto, Portugal

\*Faculdade de Medicina, Universidade do Porto/Medical School, O'Porto University, Portugal

**RESUMO** – A associação da dermatose bolhosa IgA linear (DBAL) com colite ulcerosa (CU) está descrita, embora a sua origem desta associação não esteja bem definida. Descreve-se o caso de uma doente de 41 anos, com CU diagnosticada há 6 anos e agravamento há 2 meses, referenciada devido a bolhas tensas, pruriginosas, dispersas no tegumento, com 1 mês de evolução. Referidos antecedentes de diabetes gestacional, depressão reactiva e hipertensão arterial. Medicada com mesalazina desde há 1,5 anos, bisoprolol, mexazolam e drospirenona/etinilestradiol. A biopsia cutânea mostrou bolha na junção dermoepidérmica, com infiltrado inflamatório polimórfico dérmico. A imunoreactividade linear de IgA confirmou o diagnóstico de DBAL. Foi iniciada prednisolona e dapsona com boa resposta clínica. A etiologia desta associação poderá dever-se à reactividade cruzada do idiotipo IgA presente na CU contra os antígenos dermoepidérmicos. Não se pode excluir totalmente a imputabilidade da mesalazina na indução de uma forma de DBAL associada a fármacos.

**PALAVRAS-CHAVE** – Dermatose bolhosa IgA linear; Vesicobolhosa, Doenças da pele; Colite ulcerosa; Doença inflamatória intestinal.

## LINEAR IMMUNOGLOBULIN A BULLOUS DERMATOSIS IN A PATIENT WITH ULCERATIVE COLITIS – A RARE BUT ESTABLISHED ASSOCIATION

**ABSTRACT** – The association of linear IgA bullous dermatosis (LABD) with ulcerative colitis (UC) is defined, although the etiology of this association is still unclear. We report the case of a 41 year-old female patient with UC diagnosed 6 years ago with a crisis 2 months ago, referred for pruriginous and tense bullae with 1 month of evolution. Her past medical history was relevant for gestational diabetes, reactive depression and hypertension. She was medicated with mesalazine for 1,5 years, bisoprolol, mexazolam and drospirenone/ethinyl estradiol. Cutaneous biopsy showed a bulla on the dermoepidermal junction (DEJ) and a polymorphous inflammatory dermal infiltrate. Linear immunoreactivity for IgA on the DEJ confirmed the diagnosis of LABD. Prednisolone and dapsona were initiated with good clinical response, maintained after six months of follow-up. The aetiology of this association remains unknown, being hypothesised cross-reactivity of IgA idiomorph from UC with the dermoepidermal antigens. Mesalazine imputability cannot be surely ruled

## Caso Clínico

out as the cause of LABD in this patient.

**KEY-WORDS** – Linear IgA bullous dermatosis; Skin diseases, Vesiculobullous; Ulcerative colitis; Inflammatory bowel disease.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*No sponsorship or scholarship granted.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Agosto/August 2014; Aceite/Accepted – Setembro/September 2014

*Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.*

### Correspondência:

Dr. António F. Massa

Serviço de Dermatologia

Centro Hospitalar V.N.Gaia/Espinho, EPE

R. Conceição Fernandes

4430 Vila Nova de Gaia, Portugal

E-mail: antoniofmassa@gmail.com

### INTRODUÇÃO

O atingimento multiorgânico das doenças autoimunes é frequente, assim como a associação de diferentes doenças autoimunes num mesmo indivíduo.

A associação entre doenças bolhosas autoimunes subepidérmicas e outras doenças é rara, estando estabelecida a associação do penfigóide bolhoso (PB) com doença neurológica<sup>1</sup>.

Estão, ainda, descritos casos de associação de doenças bolhosas subepidérmicas autoimunes a doença inflamatória intestinal (DII) nomeadamente com a dermatose bolhosa IgA linear (DBAL), o PB, o penfigóide das membranas mucosas e o penfigóide gestacional. Shipman AR e col.<sup>2</sup> concluíram que a associação mais frequente foi a de DBAL com CU, mesmo sendo a DBAL a mais rara das doenças bolhosas.

### CASO CLÍNICO

Descrevemos o caso de uma doente do sexo feminino, de 41 anos, com CU diagnosticada há 6 anos. Foi referenciada à consulta de Dermatologia por bolhas

pruriginosas na face interna das coxas, com 1 mês de evolução. Referia agravamento da CU cerca de 1 mês antes do início da dermatose. Ao exame objectivo, observavam-se bolhas tensas na sua maioria, de conteúdo cítrico, em placas de base eritematosa, com dimensão compreendida entre 0,5 cm e 3 cm, dispersas no abdómen, púbis, área supraescapular direita, face interna das coxas, região maleolar e calcâneos. Sem sinal de Nikolsky. Não havia atingimento da mucosa oral ou da conjuntiva. A doente referia como antecedentes relevantes diabetes gestacional, depressão reactiva e hipertensão arterial.

Estava medicada com bisoprolol 10mg/dia e com mesalazina 1,5g bid desde há 1,5 anos, com mexazolam 0,5mg bid desde há 2 anos e anticonceptivo oral (drospirenona/etinilestradiol 3mg/0,030mg) desde há alguns anos.

A biopsia lesional mostrou bolha na junção dermoepidérmica (JDE), contendo neutrófilos e raros eosinófilos e na derme moderado infiltrado inflamatório polimórfico. A imunofluorescência directa revelou imunoreactividade linear de IgA na JDE. Do estudo analítico efectuado registou-se a presença de anticorpos antidesmossomas.

## Caso Clínico



**Fig 1 - a)** Bolhas tensas, de conteúdo cístico, em base eritematosa com dimensão compreendida entre 0,5cm e 3cm; **b)** Placa eritematosa com bolhas e erosões na área supraescapular direita; **c)** Bolhas tensas na face anterior e medial dos pés.

Foi iniciada prednisolona 1mg/kg/dia e dapsona 100mg/dia. Suspendeu mesalazina. Registou-se uma rápida melhoria clínica e após seis meses de seguimento mantem-se sem lesões, medicada com dapsona 100mg/dia e prednisolona 10mg em dias alternados. Não foi reintroduzida a mesalazina, mantendo a CU controlada.



**Fig 2 - 5º dia de internamento - Grande ampliação de lesão de base eritematosa com disposição das bolhas à periferia da mesma - “colar de pérolas”.**

### DISCUSSÃO

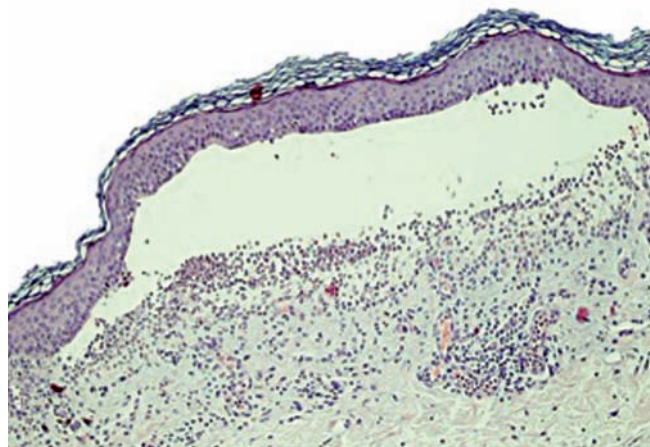
A associação da DBAL com DII ocorre principalmente com a CU, embora a origem desta associação não esteja ainda bem definida. A DBAL é uma doença rara com uma incidência inferior a 0,5 casos/milhão (0,23<sup>3</sup>-0,48<sup>4</sup> casos/milhão). Da análise de 70 doentes com DBAL, encontrou-se a associação com CU em 7,1% dos doentes,<sup>5</sup> superior à incidência da CU na população geral, em Portugal – cerca de 5,5 casos/100000<sup>6</sup>. Estão descritos na literatura cerca de 30 casos desta associação. A associação mais frequente da CU com a DBAL, do que com outras dermatoses autoimunes bolhosas, poderá dever-se ao facto de as respostas das mucosas aos antígenos serem frequentemente mediadas por IgA<sup>2</sup>. Os plasmócitos na CU apesar de segregarem uma menor quantidade de IgA, apresentam uma secreção aumentada de IgA monomérica, IgA<sub>1</sub>. Visto a DBAL ser uma doença mediada por IgA<sub>1</sub>, esta alteração no perfil imunológico poderá ser relevante para o desenvolvimento da DBAL em indivíduos susceptíveis<sup>5</sup>.

Por outro lado, a inflamação associada à DII poderá levar a uma reacção ao antígeno BP180 e à indução de uma doença bolhosa mediada pelo BP180<sup>3</sup>.

A associação da DBAL aos HLA –B8, -DR3, -DQw2<sup>7-9</sup> são diferentes da tipagem observada na CU, ao HLA-DR2<sup>10</sup> não permitindo estabelecer uma relação genética entre as duas patologias.



## Caso Clínico



**Fig. 3** - Bolha na junção dermoepidérmica contendo neutrófilos e raros eosinófilos e na derme moderado infiltrado inflamatório polimórfico (H&E, 100x).

A doença intestinal da CU precede habitualmente o aparecimento da DBAL<sup>2</sup>. A crise de CU poderá funcionar como desencadeante da DBAL, podendo a sua manifestação estar relacionada com a actividade da doença intestinal,<sup>11</sup> tal como aconteceu com a nossa doente.

A eficácia da proctocolectomia na doença cutânea permanece controversa, existindo relatos de melhoria,<sup>12</sup> mas também de não eficácia da mesma<sup>5</sup>. Há um caso de eficácia na utilização do Infliximab nesta associação<sup>13</sup>.

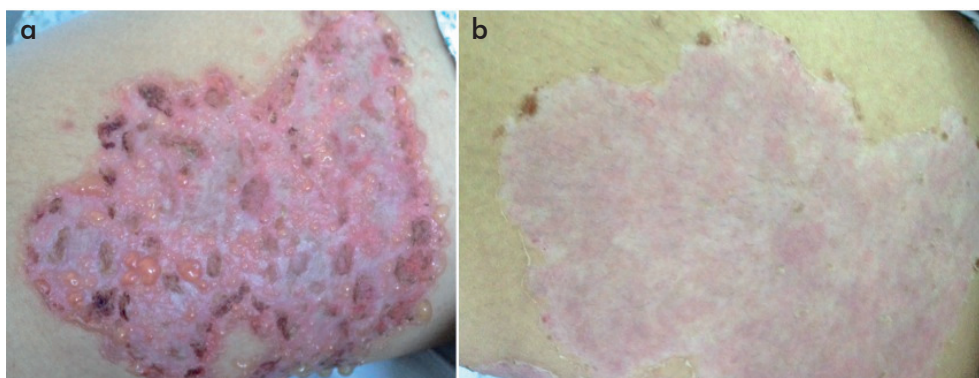
A existência de uma forma de DBAL induzida por fármacos tem sido reportada, sendo a apresentação clínica por vezes atípica, mais grave, com grandes erosões, com sinal de Nikolsky e envolvimento das mucosas, podendo manifestar-se como DRESS, necrose

epidérmica tóxica ou síndrome de Lyell<sup>14</sup>. A imputabilidade é por vezes difícil sendo mais frequentemente utilizado o score de Naranjo,<sup>15</sup> podendo ser também útil o método de imputabilidade Francês - algoritmo de Bégaud<sup>16</sup>, muito utilizado na farmacovigilância para reacções cutâneas adversas, não existindo no entanto um método de imputabilidade validado para esta entidade<sup>17</sup>. As características clínicas e histológicas são muito heterogéneas e podem ser completamente indistinguíveis da forma idiopática<sup>14,18</sup>. O período de latência entre o início do fármaco e a DBAL pode variar entre os 1-780 dias,<sup>18</sup> com uma média de 10<sup>14</sup> – 64<sup>18</sup> dias, sendo esta menor para os casos desencadeados pela vancomicina, despoletados em média 9 dias após o início da toma medicamentosa<sup>19</sup>. O fármaco mais frequentemente associado à DBAL é a vancomicina<sup>14,18</sup>, estando também descritos outros antibióticos, com relevo para as sulfonamidas, como o trimetropim-sulfametoxazol<sup>18</sup>. É de referir, o relato recente de DBAL associado à sulfassalazina manifestando-se como DRESS<sup>19</sup>.

Nesta forma da doença, a resposta à interrupção do fármaco em causa é variável, sendo a remissão clínica completa em 67% dos casos associados à vancomicina<sup>18</sup>.

A DBAL foi descrita em doentes com CU tratados com sulfassalazina, mesalazina, corticosteróides assim como em doentes que não estavam sob qualquer tratamento farmacológico, sendo improvável que esta associação esteja relacionada com fármacos<sup>12</sup>.

Embora no nosso caso, se tenha realizado terapêutica sem aguardar por eventual resposta após retirada da mesalazina, não se tenha reintroduzido o fármaco suspeito, haja história de um longo período de terapêutica prévio à manifestação da DBAL e as manifestações



**Fig 4** - a) Placa eritematosa com bolhas tensas e erosões de distribuição central e delimitando o bordo da placa, ao 5º dia de internamento; b) Melhoria da lesão, após 10 dias de tratamento.

da DBAL não tenham tido maior gravidade que as descritas habitualmente nas formas espontâneas, não pode ser totalmente excluída a imputabilidade da mesalazina na indução da BDAL.

Pretende-se com este caso adicionar à literatura um exemplo de uma associação rara cuja etiologia permanece desconhecida, mas que poderá estar relacionada com a secreção alterada de IgA e sua acção contra os antígenos epidérmicos ou dermoepidérmicos. Lembra-se ainda a existência de uma forma de DBAL associada a fármacos, em constante caracterização.

O aprofundar sobre o conhecimento da patogénese desta associação, possibilitará provavelmente no futuro, uma melhor abordagem a este tipo de patologia, com impacto na avaliação de risco de desenvolvimento da mesma, no prognóstico e no aparecimento de terapêutica dirigida específica.

### BIBLIOGRAFIA

1. Taghipour K, Chi CC, Vincent A, Groves RW, Venning V, Wojnarowska F. The association of bullous pemphigoid with cerebrovascular disease and dementia: a case-control study. *Arch Dermatol* 2010; 146: 1251-4.
2. Shipman AR, Reddy H, Wojnarowska F. Association between the subepidermal autoimmune blistering diseases linear IgA disease and the pemphigoid group and inflammatory bowel disease: two case reports and literature review. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37(5):461-8.
3. Zillikens D, Wever S, Roth A, Weidenthaler-Barth B, Hashimoto T, Bröcker EB. Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region of central Germany. *Arch Dermatol* 1995; 131: 957-8.
4. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. *Arch Dermatol* 1995; 131: 48-52.
5. Paige DG, Leonard JN, Wojnarowska F, Fry L. Linear IgA disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 1997; 136:779-82.
6. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39:690-7.
7. Leonard JN, Haffenden GP, Ring NP, McMinn RM, Sidgwick A, Mowbray JF, et al. Linear IgA disease in adults. *Br J Dermatol* 1982; 107: 301-16.
8. Collier PM, Wojnarowska F, Bhogal B. Class I and class II HLA antigens in chronic bullous dermatosis of childhood. *Br J Dermatol* 1991; 125: 486.
9. Collier PM, Wojnarowska F. MHC class I and II antigens in linear IgA dermatosis. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 526.
10. Toyoda H, Wang SJ, Yang H-Y, Redford A, Magalong D, Tyan D, et al. Distinct associations of HLA class II genes with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1993; 104:741-8.
11. Taniguchi T, Maejima H, Saito N, Katsuoka K, Haruki S. Case of linear IgA bullous dermatosis-involved ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(9):1284-5.
12. Caldarola G, Annese V, Bossa F, Pellicano R. Linear IgA bullous dermatosis and ulcerative colitis treated by proctocolectomy. *Eur J Dermatol* 2009; 19:651.
13. Yamada S, Makino T, Jinnin M, Sakai K, Fukushima S, Inoue Y, et al. Association of linear IgA bullous disease with ulcerative colitis: a case of successful treatment with infliximab. *Dermatology* 2013; 227(4):295-8.
14. Chanal J, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, Duong TA, Thomas M, Valeyrie-Allanore L, et al. Linear IgA bullous dermatosis: comparison between the drug-induced and spontaneous forms. *Br J Dermatol* 2013; 169(5):1041-8.
15. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30:239-45.
16. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Thérapie* 1985; 40:111-8.
17. Benahmed S, Picot M-C, Dumas F, Demoly P. Accuracy of a pharmacovigilance algorithm in diagnosing drug hypersensitivity reactions. *Arch Intern Med* 2005; 165:1500-5.
18. Fortuna G, Salas-Alanis JC, Guidetti E, Marinkovich MP. A critical reappraisal of the current data on drug-induced linear immunoglobulin A bullous dermatosis: a real and separate nosological entity? *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(6):988-94.
19. Hernández N, Borrego L, Soler E, Hernández J. Sulfasalazine-induced linear immunoglobulin A bullous dermatosis with DRESS. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104(4): 343-6.

# URIAGE

EAU THERMALE

## XÉMOSE

PELE SECA A MUITO SECA  
COM TENDÊNCIA ATÓPICA  
PSORÍASE



REESTRUTURANTE

CALMANTE

ANTIPRURIGINOSO



L'EAU DE LA PEAU

## INFECÇÃO CUTÂNEA POR *SCEDOSPORIUM APIOSPERMUM* NUM DOENTE IMUNOCOMPROMETIDO TRATADO EFICAZMENTE COM VORICONAZOL

Ana Isabel Gouveia<sup>1</sup>, Leonor Lopes<sup>1</sup>, M. Gomes<sup>2</sup>, Luís Soares de Almeida<sup>3,4</sup>, Paulo Filipe<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Interna da Formação Específica em Dermatovenereologia/Resident, Dermatology and Venereology Clínica Universitária de Dermatologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa

<sup>2</sup>Serviço de Medicina I B, Hospital de Santa Maria, Lisboa

<sup>3</sup>Professor Doutor do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Professor of Dermatology and Venereology, Clínica Universitária de Dermatologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa

<sup>4</sup>Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Serviço de Dermatovenereologia, Centro Hospitalar de Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

**RESUMO** – Durante as últimas décadas, a incidência de infecções fúngicas oportunistas tem vindo a aumentar, nomeadamente no contexto de imunossupressão. O *Scedosporium apiospermum* é um fungo filamentosos ubiqüitário no solo, vegetação em decomposição, esgotos e em águas poluídas. Pode originar infecções em doentes imunocompetentes após trauma e infecções graves e, potencialmente fatais em doentes imunocomprometidos. Descrevemos um caso de uma infecção por *S. apiospermum* no dorso do pé esquerdo de um doente sob corticoterapia sistémica prolongada em combinação com metotrexato devido ao diagnóstico de arterite de células gigantes. O tratamento destas infecções pode ser um desafio devido à inerente resistência a muitos dos antifúngicos sistémicos disponíveis, incluindo a anfotericina B. No caso descrito, foi realizada terapêutica com voriconazol, com resolução completa das lesões.

**PALAVRAS-CHAVE** – Antifúngicos; Doenças infecciosas da pele; Infecções oportunistas; *Scedosporium*.

## PRIMARY CUTANEOUS INFECTION WITH *SCEDOSPORIUM APIOSPERMUM* IN AN IMMUNOCOMPROMISED PATIENT SUCCESSFULLY TREATED WITH VORICONAZOLE

**ABSTRACT** – During the last decades, the incidence of opportunistic fungal infections has been increasing, namely in the context of immunosuppression. The *Scedosporium apiospermum* is a ubiquitous filamentous fungus in soil, decaying vegetation, sewers and polluted waters. Can cause infections in immunocompetent patients after trauma and severe and potentially fatal infections in immunocompromised patients. The authors describe a case of an infection by *S. apiospermum* on the dorsum of the left foot of a patient under prolonged systemic corticosteroid therapy combined with methotrexate due to the diagnosis of giant cell arteritis. Treatment of these infections can be a challenge due to the inherent resistance to many of the available systemic antifungal agents, including amphotericin B. In the case described, therapy with voriconazole was performed, with complete resolution of the lesions.

**KEY-WORDS** – Antifungal agents; Opportunistic infections; *Scedosporium* skin diseases, Infectious

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*No sponsorship or scholarship granted.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram



## Caso Clínico

que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Agosto/August 2014; Aceite/Accepted – Setembro/September 2014

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

### Correspondência:

Dr.ª Ana Isabel Gouveia

Serviço de Dermatovenereologia  
Centro Hospitalar de Lisboa Norte  
Hospital de Santa Maria  
Avenida Prof. Egas Moniz  
1649-035 Lisboa, Portugal  
Tel.: 00351 217805197

### INTRODUÇÃO

Dentro do género *Scedosporium* existem 2 espécies patogénicas importantes: *Scedosporium apiospermum* (e a sua forma teleomorfa ou sexuada *Pseudallescheria boydii*) e *Scedosporium prolificans* (anteriormente designada de *Scedosporium inflatum*)<sup>1</sup>. Estas espécies são ubiqüitárias no solo, vegetação em decomposição, esgotos e em águas poluídas. Podem originar infeções localizadas, com extensão para os tecidos circundantes ou disseminar para órgãos à distância<sup>1</sup>.

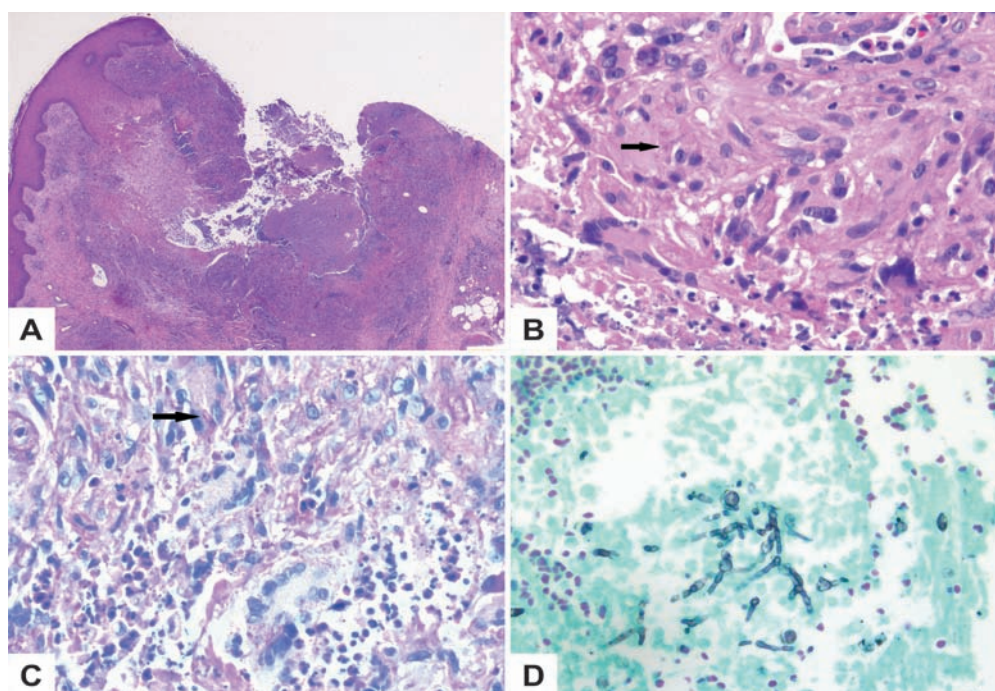
Nos últimos anos têm aumentado o número de casos descritos de infeções por *Scedosporium apiospermum*, provavelmente relacionado com o aumento do uso de terapêuticas imunossupressoras<sup>2</sup>. Este fungo filamentososo pode originar infeções em doentes imunocompetentes após trauma e, infeções graves e potencialmente fatais em doentes imunocomprometidos<sup>3</sup>. As infeções mais frequentes são cutâneas e pulmonares, no entanto, em caso de disseminação hematogénica, podem envolver praticamente qualquer órgão<sup>2</sup>. Este fungo pode originar não só micetomas, mas também pneumonites, osteomielites, artrites, meningites, abscessos cerebrais, endocardites, abscessos da tireóide e granulomas cutâneos e subcutâneos<sup>3</sup>.

### CASO CLÍNICO

Um doente de 71 anos, caucasiano, trabalhador rural, foi referenciado à consulta de Dermatologia por pápulas e nódulos eritematosos e dolorosos no dorso do pé esquerdo acompanhado de ligeiro edema local,



**Fig. 1** - (A) Pápulas e nódulos eritematosos no dorso do pé esquerdo; (B) Resolução completa das lesões após tratamento com voriconazol.



**Fig 2** - Exame histopatológico: (A) Hiperplasia pseudoepiteliomatosa da epiderme sobre foco de necrose da derme (H&E,  $\times 25$ ); (B) Granulomas epitelióides intradérmicos e hifas septadas (seta) (H&E,  $\times 400$ ); (C) Hifas septadas dispersas (seta) dentro de células gigantes multinucleadas (PAS,  $\times 400$ ); (D) Várias hifas septadas e ramificadas na derme (Grocott,  $\times 400$ ).

com cerca de 5 meses de evolução (Fig. 1a). O doente estava sob corticoterapia sistémica prolongada no contexto de arterite de células gigantes (doses iniciais de prednisolona de 80mg/dia e na data de observação 25mg/dia) e medicado recentemente com metotrexato (dose de 10mg/semana e suspenso há cerca de 1 mês). Doente com múltiplas outras co-morbilidades, nomeadamente diabetes *mellitus* iatrogénica, insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crónica, hiperplasia benigna da próstata e colite ulcerosa.

O doente negava qualquer sintomatologia sistémica acompanhante. No exame dermatológico não eram evidentes outras lesões cutâneas, e não se palpavam adenopatias. Posteriormente ocorreu fistulização e aumento do edema no dorso do pé esquerdo.

Os exames complementares de diagnóstico, incluindo hemograma com leucograma, imunofenotipagem linfocitária, bioquímica sérica, electroforese de proteínas, doseamento de imunoglobulinas, imunofixação sérica e B2 microglobulina séricas foram normais, as serologias virais (VHB, VHC, HIV) foram negativas. Ausência de reatividade para os anticorpos anti-treponémicos e o sedimento urinário também não revelou alterações.

Foram efetuadas biopsias cutâneas para exame histopatológico, micobacteriológico e micológico. Os exames bacteriológico e micobacteriológico foram negativos. O exame histopatológico com coloração com hematoxilina-eosina revelou hiperplasia pseudoepiteliomatosa da epiderme sobre foco de necrose na derme e granulomas epitelióides intradérmicos (Figs 2a e 2b). A coloração ácido periódico-Schiff (PAS) permitiu demonstrar a presença de hifas septadas (Fig. 2c), confirmado pela coloração de Grocott (Fig. 2d), sendo o fungo filamentosso *Scedosporium apiospermum* isolado e identificado por exame micológico.

Foram também solicitados exames imagiológicos, nomeadamente ecografia de partes moles e TAC do pé esquerdo, que permitiram excluir coleções abedecadas.

O doente iniciou terapêutica com voriconazol oral, 400mg bid nas primeiras 24 horas, seguido de 200 mg bid. Durante o seguimento houve elevação das transaminases (ALT com valor duas vezes superior ao limite da normalidade) e a dose de voriconazol foi reduzida para 100mg bid, com conseqüente normalização da enzimologia hepática. Após 3 meses de terapêutica houve resolução completa das lesões, observando-se apenas uma ligeira mancha eritematosa residual pós-inflamatória (Fig. 1b), no entanto, optou-se pela

## Caso Clínico

administração do fármaco durante 6 meses. A resolução do quadro foi confirmado por ecografia de partes moles e por repetição de biopsia cutânea para cultura que se revelaram normal e negativa, respetivamente.

Oito meses após terminação da terapêutica, o doente mantém-se assintomático, sem sinais de recidiva ou reinfeção.

### DISCUSSÃO

Durante as últimas décadas, a incidência de infeções fúngicas oportunistas tem vindo a aumentar, nomeadamente no contexto de imunossupressão<sup>3</sup>.

No caso descrito, os fatores determinantes para uma infeção oportunista incluíram a terapêutica combinada prolongada com prednisolona e metotrexato, e o facto do doente ter desenvolvido diabetes *mellitus* induzido pelos corticosteróides.

Apesar de não existir história de trauma, é possível que a infeção tenha decorrido de um ferimento local, eventualmente um trauma *minor*, dado tratar-se de um trabalhador rural.

O tratamento destas infeções pode ser um desafio, não só pela dificuldade em diminuir a imunossupressão em muito destes doentes, mas também devido à resistência inerente destas infeções a muitos dos antifúngicos disponíveis, incluindo a anfotericina B<sup>1,4</sup>. A actividade do voriconazol no tratamento de *Scedosporium apiospermum* tem sido descrita em vários estudos e casos clínicos, sendo considerado o tratamento de eleição<sup>5</sup>. No entanto, ainda não se sabe qual a duração ideal do tratamento, existindo relatos de recidiva imediata após descontinuação da terapêutica<sup>6</sup>. No nosso doente, apesar da resolução completa das lesões ter sido observada após 3 meses de terapêutica, optou-se pela manutenção de voriconazol até completar 6 meses, dada a possibilidade de recidiva, uma vez que o doente ainda mantinha terapêutica imunossupressora com prednisolona. Como observado no nosso doente, esta opção terapêutica foi eficaz, mantendo-se o doente sem novas lesões 8 meses após terminação da terapêutica.

Os efeitos secundários do voriconazol incluem alterações visuais, hepatite, fotossensibilidade, pseudo-porfíria, linfadenopatia e pancitopenia entre outros<sup>5</sup>.

No caso descrito, houve elevação das transaminases com a dose de 200mg bid (sem outra sintomatologia acompanhante), que reverteu após diminuição da dose e sem compromisso da eficácia terapêutica.

É fundamental estar ciente da importância do diagnóstico precoce e preciso destas infeções, devido à capacidade de disseminação e à resistência à maioria dos antifúngicos sistémicos

### Agradecimentos

Os autores agradecem ao Prof. Heinz Kutzner da Dermatopathologische Gemeinschaftspraxis, Friedrichshafen (Alemanha), pelo apoio no exame histopatológico.

### REFERÊNCIAS

1. Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, Meletiadis J, Antachopoulos C, Knudsen T, et al. Infections caused by *Scedosporium* spp. Clin Microbiol Rev. 2008; 21(1):157-97.
2. Chaveiro MA, Vieira R, Cardoso J, Afonso A. Cutaneous infection due to *Scedosporium apiospermum* in an immunosuppressed patient. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003; 17(1):47-9.
3. Uenotsuchi T, Moroi Y, Urabe K, Tsuji G, Koga T, Matsuda T, et al. Cutaneous *Scedosporium apiospermum* infection in an immunocompromised patient and a review of the literature. Acta Derm Venereol. 2005; 85(2):156-9.
4. Shinohara MM, George E. *Scedosporium apiospermum*: an emerging opportunistic pathogen that must be distinguished from *Aspergillus* and other hyalohyphomycetes. J Cutan Pathol. 2009; 36 Suppl 1:39-41.
5. Troke P, Aguirrebengoa K, Arteaga C, Ellis D, Heath CH, Global *Scedosporium* Study Group, et al. Treatment of scedosporiosis with voriconazole: clinical experience with 107 patients. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52(5):1743-50.
6. Stur-Hofmann K, Stos S, Saxa-Enenkel M, Rapperberger K. Primary cutaneous infection with *Scedosporium apiospermum* successfully treated with voriconazole. Mycoses. 2011; 54(4):e201-4.

# INFECÇÃO CUTÂNEA POR *ONYCHOCOLA CANADENSIS* – RELATO DE UM CASO

Leonor Ramos<sup>1</sup>, Neide Pereira<sup>2</sup>, José Carlos Cardoso<sup>2</sup>, R. Tomé<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interna da Formação Específica em Dermatovenereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

<sup>2</sup>Assistente de Dermatovenereologia /Consultant of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

<sup>3</sup>Assistente Graduado de Patologia Clínica/Graduated Consultant of Pathology, Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra/Coimbra University, Portugal

Trabalho apresentado como Poster no 13º Congresso da SPDV (2013); Presented as a Poster at the 13<sup>rd</sup> SPDV Congress, 2013.

**RESUMO** – *Onychocola canadensis* é um fungo não-dermatófito descrito como agente causal de onicomicoses em doentes idosos. A infecção cutânea por este fungo é muito rara. A sua identificação, pelo seu crescimento lento e raridade, é muitas vezes difícil, originando culturas falsamente negativas. Um doente do sexo masculino de 65 anos de idade é observado com placa eritematosa circular exsudativa, com cerca de 3cm, localizada ao bordo lateral da mão direita. A lesão evoluía desde há uma semana, com aparecimento posterior de lesão semelhante a nível do 4º dedo da mão direita e antebraço ipsilateral. Foi efectuada biópsia cutânea e cultura micológica, tendo sido identificado *Onychocola canadensis*. O doente foi medicado com itraconazol durante 2 meses com resolução total das lesões cutâneas.

**PALAVRAS-CHAVE** – Onicomicose; *Onychocola canadensis*.

---

## CUTANEOUS INFECTION BY *ONYCHOCOLA CANADENSIS* – CASE REPORT

**ABSTRACT** – *Onychocola canadensis* is a non-dermatophyte fungus that has been reported to cause onychomycosis in elderly patients. Cutaneous infection is extremely rare. Because of its slow growth and rarity, its identification is difficult, potentially giving rise to falsely negative mycologic cultures. A 65-year-old male patient presents with an exsudative circular erythematous lesion, with 3cm, on the lateral border of his right hand. The lesion was evolving for one week, with later appearance of 2 similar lesions on the 4th finger and ipsilateral forearm. A biopsy was performed and material was sent to culture. The mycologic examination revealed the growth of *Onychocola canadensis*. The patient was treated with oral itraconazol for 2 months, with complete resolution.

**KEY-WORDS** – Onychomycosis; *Onychocola canadensis*.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.  
No conflicts of interest.



## Caso Clínico

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.  
*No sponsorship or scholarship granted.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Agosto/August 2014; Aceite/Accepted – Setembro/September 2014

**Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.**

### Correspondência:

Dr.<sup>ª</sup> Leonor Castendo Ramos

Serviço de Dermatologia e Venereologia  
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra  
Praça Mota Pinto - 3000 Coimbra, Portugal  
E-mail: leonoricr@gmail.com

### INTRODUÇÃO

*Onychocola canadensis* é um fungo não-dermatófito descrito em 1990 como agente causal de onicomicose subungueal distal – lateral e onicomicose superficial em doentes idosos<sup>1</sup>, essencialmente em doentes do sexo feminino. O hálux é o dedo mais comumente atingido. Pode também estar associada à onicomicose uma dermatomicose superficial palmo-plantar. Pelo facto de os doentes atingidos serem frequentemente jardineiros ou agricultores, a hipótese de que o inóculo tenha origem no solo é cada vez mais evocada<sup>1,2</sup>.

A infecção da pele glabra por este fungo é muito rara, estando apenas descritos raros casos na literatura. A infecção é do tipo granulomatosa cutânea ou subcutânea, ocorrendo maioritariamente em doentes imunocomprometidos<sup>1</sup>.

*Onychocola canadensis* pertence à família *Arachnomycetaceae*<sup>3</sup>. As colónias têm habitualmente um aspecto aveludado, de tonalidade branco-amarelada ou cinzento pálido. Os artroconídeos são cilíndricos a elipsóides, uni ou bicelulares, com cerca de 4-17 x 2-5µm, e formam cadeias longas. Pelo facto de ter um crescimento muito lento, a sua identificação é muitas vezes difícil, originando culturas falsamente negativas.

O tratamento para as infecções cutâneas e ungueais causado por *Onychocola canadensis* não é ainda claro, havendo relatos isolados de sucesso terapêutico com terbinafina e itraconazol no caso das onicomicoses, e com itraconazol no caso de infecções cutâneas.

### CASO CLÍNICO

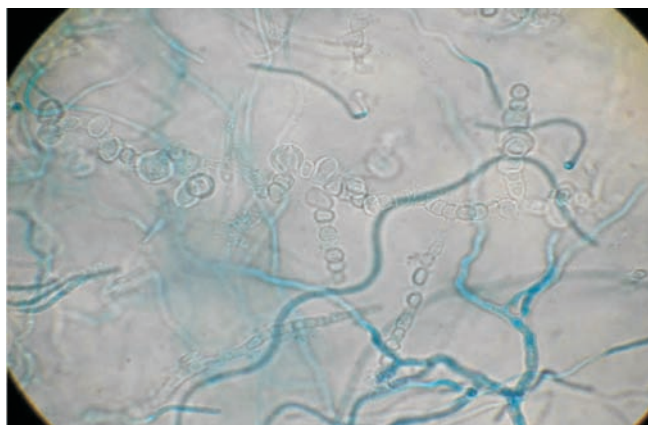
Um doente do sexo masculino de 65 anos de idade é observado, em contexto de Serviço de Urgência, com placa eritematosa de configuração circular, com cerca de 3 cm de maior eixo, exsudativa, com bordo elevado e presença de pústulas periféricas e centrais localizada ao bordo lateral da mão direita (Fig. 1). A lesão havia surgido há cerca de uma semana, tendo surgido posteriormente lesão semelhante a nível do 4º dedo da mão direita (Fig. 2). No bordo medial do antebraço ipsilateral observava-se também placa eritematosa, mais discreta, com descamação superficial e área central crostosa.



**Fig 1** - Placa eritematosa de configuração circular, com cerca de 3 cm, com pústulas centrais e à periferia com bordos elevados.



## Caso Clínico



**Fig 5** - O estudo microscópico revelou fungo filamentosso hialino septado com arthroconídea cilíndricos e elipsóides.

colônia de tonalidade cinzenta escura. O exame microscópico revelou a presença de fungo filamentosso hialino septado com arthroconídea cilíndricos e elipsóides (Fig. 5), cuja identificação manual mostrou tratar-se de *Onychocola canadensis*.

O estudo analítico não mostrou alterações significativas. Não havia leucocitose (leucócitos 9,5G/L) ou elevação da PCR (0,13mg/dl) e as serologias infecciosas (HIV, HBV e HCV) foram negativas.

O doente foi medicado com itraconazol oral 200mg durante 2 meses, com resolução total das lesões cutâneas, permanecendo sem lesões após um ano de seguimento.

### DISCUSSÃO

*Onychocola canadensis* é um fungo não dermatófito descrito como agente causal de onicomicoses em países temperados<sup>1,2</sup>. Desde 1990, data em que foi identificado pela primeira vez em 3 casos de onicomicoses no Canada, vários relatos têm surgido em diferentes países (Nova Zelândia, França, Reino Unido, Itália, Bélgica, Espanha, Eslováquia e República Checa)<sup>2,3</sup>.

Os doentes atingidos são tipicamente idosos (média de idades de 70 anos), com hábitos de actividades ao ar livre (agricultores e jardineiros)<sup>1,2</sup>. Dada a epidemiologia da infecção, supõe-se que a origem do inóculo tenha origem no solo. No entanto, ainda não se conseguiu isolar *O. canadensis* no ambiente, apenas em amostras biológicas (unhas e pele humana)<sup>2</sup>.

A maioria dos casos descritos na literatura são de onicomicose subungueal distal-lateral ou onicomicose branca superficial, sendo o aspecto clínico semelhante às observadas com fungos dermatófitos clássicos

(tonalidade branca-amarelada, hiperqueratose e unhas friáveis)<sup>3</sup>.

A conjugação de crescimento lento, morfologia das colônias e aspecto microscópico do fungo deveria permitir a identificação de *O. canadensis*. No entanto, pelo facto de ser um fungo de crescimento lento e de não ser causa habitual de infecções, a sua identificação não é linear e é subvalorizada, sendo frequente o resultado negativo das culturas micológicas.

O tratamento óptimo para a onicomicose por *O. canadensis* permanece pouco claro<sup>4</sup>, existindo no entanto relatos isolados de sucesso terapêutico com terbinafina e itraconazol<sup>6</sup>. O caso referente à Turquia, com atingimento ungueal e cutâneo foi submetido a tratamento com itraconazol com melhoria<sup>1</sup>, não havendo outros dados descritos na literatura.

Os autores pretendem destacar a raridade deste caso de infecção puramente cutânea por *O. canadensis*. No conhecimento dos autores, trata-se do primeiro caso de infecção cutânea sem atingimento ungueal descrito na literatura. Mais uma vez fica reforçada a potencial origem do inóculo no solo já que o doente era de ambiente rural e havia história de traumatismo da mão atingida com elemento vegetal semanas antes.

Alerta-se para a possibilidade de infecções fúngicas cutâneas por microorganismos pouco descritos até à data, e realça-se a importância da cultura prolongada para identificação de fungos incomuns.

### REFERÊNCIAS

1. Erbagcı Z, Balcı I, Erkılıç S, Zer Y, İnci R. Cutaneous Hyalohyphomycosis and onychomycosis caused by *Onychocola canadensis*: report of the first case from Turkey. *J Dermatol*. 2002; 29: 522-8.
2. Stuchlík D, Mencl K, Hubka V, Skorepová M. Fungal melanonychia caused by *Onychocola canadensis*: first records of nail infections due to *Onychocola* in the Czech Republic. *Czech Mycol*. 2011; 63(1): 83-91.
3. Liu D. *Onychocola*. In: *Molecular Detection of Human Fungal Pathogens*. London: CRC Press; 2011. p. 303-308.
4. Gupta A, Horgan-Bell CB, Summerbell R. Onychomycosis associated with *Onychocola canadensis*: Ten case reports and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 39(3):410-7.
5. Van Esbroeck M, Wuytack C, Van Looveren K, Swinne D. Isolation of *Onychocola canadensis* from four cases of onychomycosis in Belgium. *Acta Clin Belg*. 2003; 58:190-2.



# LINFOMA DE CENTRO FOLICULAR CUTÂNEO PRIMÁRIO – UMA ENTIDADE A CONSIDERAR

Cristina Resende<sup>1</sup>, Catarina Araújo<sup>1</sup>, R. Santos<sup>1</sup>, Celeste Brito<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

<sup>2</sup>Chefe de Serviço, Diretora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Head of Department of Dermatology and Venereology.

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

**RESUMO – Introdução:** O linfoma de centro folicular cutâneo primário (LCFCP) é o subtipo mais comum de linfoma de células B primário. **Caso clínico:** Doente do sexo feminino, 69 anos, assintomática até há 1 ano, altura em que refere o aparecimento de um nódulo, indolor, na região frontal, tendo sido observada várias vezes no Serviço de Urgência. Ao exame objetivo, observava-se um nódulo, de coloração rosada, localizado na região frontal direita, com 3x2 cm, circundado por pequenas pápulas. Efetuou-se biópsia do nódulo e a histologia foi sugestiva de linfoma folicular. Imunofenotipagem: CD20+, CD3-, CD5-, CD10+, Bcl2+ em raras células. A doente foi enviada para a consulta de Hemato-Oncologia, tendo realizado estadiamento, que foi negativo e tratamento com R-CHOP, seguido de radioterapia. No *follow-up* de 6 meses não se diagnosticaram recidivas. **Conclusão:** Apresenta-se este caso para enfatizar a importância de alertar as outras especialidades para esta entidade, para a diagnosticar atempadamente.

**PALAVRAS-CHAVE** – Linfoma folicular; Neoplasias da pele.

## PRIMARY CUTANEOUS FOLLICLE CENTER LYMPHOMA – A DIAGNOSIS TO CONSIDER

**ABSTRACT – Introduction:** Follicular lymphoma is the most common B-cell lymphoma to occur as a primary tumor of skin. **Case report:** The case of a 69-year-old caucasian female patient, with a 1 year history of a painless nodule, localized in the frontal region, which had been observed several times on urgency room. On examination, we observed a nontender nodule, 3x2 cm, localized in the frontal region with small papules at the periphery. Histopathologic examination of a biopsy from the nodule was suggestive of follicular lymphoma. Immunophenotyping: CD20+, CD3-, CD5-, CD10+, Bcl2+ in rare cells. The patient was observed by Hematology/ Oncology and the staging was negative and a course of palliative chemotherapy with R-CHOP, followed by radiotherapy was given. During a follow-up of 6 months there wasn't any evidence of recurrences. **Conclusion:** This case report intends emphasize the relevance of educate the doctors for the diagnosis of this disease.

**KEY-WORDS** – Lymphoma, follicular; Skin neoplasms.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram



## Caso Clínico

que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Julho/July 2014; Aceite/Accepted – Agosto/August 2014

### Correspondência:

Dr.<sup>a</sup> Cristina Resende

Serviço de Dermatovenereologia

Hospital de Braga

Sete Fontes – São Victor

4710-243 Braga, Portugal

E-mail: cristinapresende@gmail.com

### INTRODUÇÃO

O linfoma de centro folicular cutâneo primário (LCFCP) é o subtipo mais comum de linfoma de células B primário cutâneo, representando 55% de todos os linfomas de células B cutâneos primários e apresenta-se na pele, sem evidência de doença sistémica ou extracutânea<sup>1-4</sup>. É mais frequente nos homens que nas mulheres e a incidência aumenta com a idade, sendo a idade média de diagnóstico de 60 anos<sup>1,2</sup>.

A etiologia do LCFCP é ainda desconhecida, mas a infeção por *Borrelia burgdorferi* tem sido implicada em alguns doentes com LCFCP<sup>3</sup>.

Clinicamente, os doentes com LCFCP apresentam-se com pápulas, placas ou nódulos, isolados ou em grupo, frequentemente não ulcerados<sup>3,5,6</sup> e localizam-se preferencialmente no couro cabeludo, na região frontal, na região cervical, no tronco e raramente nos membros inferiores<sup>4,5</sup>. Habitualmente as lesões são assintomáticas.

Histologicamente, caracteriza-se pela proliferação dérmica e subcutânea de células do centro centrofolicular (centrócitos), misturado em proporções variáveis com grandes células transformadas (centroblastos).

De acordo com o padrão de crescimento, é dividido em folicular, nodular, difuso, podendo existir combinação de padrões<sup>3,5,6</sup>, sendo que as três variantes apresentam um prognóstico e comportamento semelhante. As células neoplásicas expressam constantemente CD20, bcl-6 e inconstantemente CD10 ou CD21, mas o MUM1 nunca é expresso. A translocação (14;18) e a expressão de bcl-2 estão frequentemente ausentes e a presença de um ou ambos os marcadores aumenta a possibilidade de linfoma folicular sistémico com atingimento cutâneo<sup>6</sup>. Todos os linfomas cutâneos requerem um estadiamento, sendo

essencial distinguir o LCFCP dos linfomas B sistémicos com envolvimento secundário da pele, porque a clínica, a orientação e o prognóstico diferem consideravelmente<sup>3,5,6</sup>.

### CASO CLÍNICO

Doente de 69 anos, assintomática até há cerca de 1 ano, altura em que refere o aparecimento de um nódulo, indolor, não pruriginoso, localizado na região frontal direita, com crescimento progressivo. A doente negava emagrecimento recente, febre ou hipersudorese noturna.

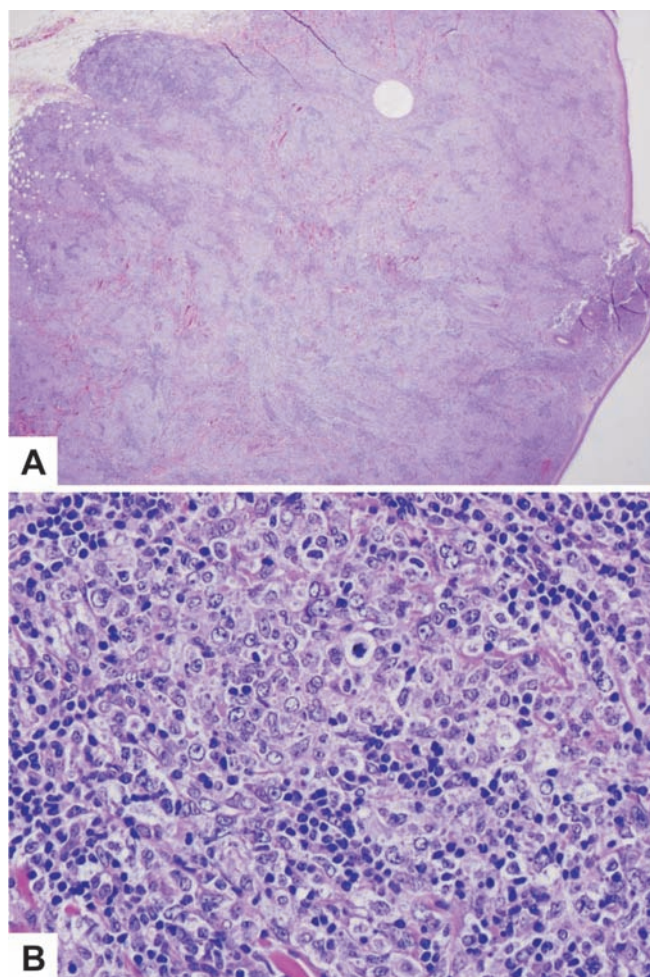
Refere várias idas ao Serviço de Urgência e que a sua lesão foi sempre interpretada como abscesso,



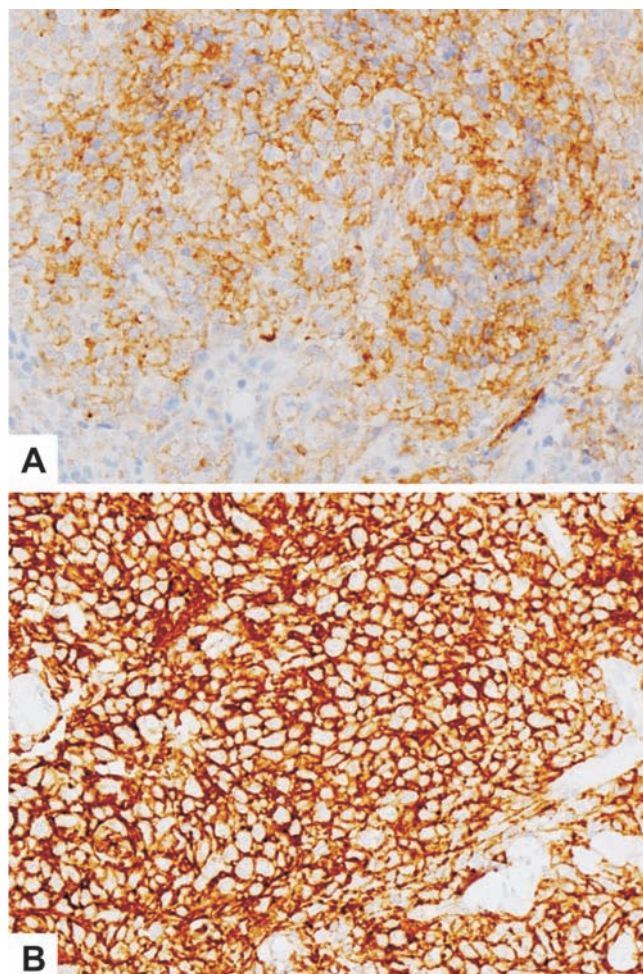
**Fig 1** - Nódulo de coloração rosada, com uma superfície lisa e brilhante, localizado na região frontal direita, circundado por pequenas pápulas.

## Caso Clínico

tendo sido medicada com vários antibióticos orais, que não soube especificar e corticoterapia oral, com diminuição progressiva da dose, sem qualquer resolução. Por persistência da lesão e aparecimento de novas pequenas lesões satélites, foi enviada à Consulta de Dermatologia. Ao exame objetivo, observava-se um nódulo, de coloração rosada, com uma superfície lisa e brilhante, localizado na região frontal direita, com 3x2cm de dimensões, circundado por pequenas pápulas, com as mesmas características do nódulo, com diâmetro localizado entre 1 a 3 mm (Fig. 1). Não se palpavam adenomegalias nas cadeias periféricas cervicais, supra-claviculares, axilares e inguinais.



**Fig 2** - Envolvimento de toda a espessura da derme e da hipoderme adjacente por processo linfoproliferativo com características de linfoma folicular com áreas foliculares e áreas difusas. A:- H&E, 40x; B:- H&E, 400x.



**Fig 3** - Imunofenótico: CD10+ (A) e CD20+ (B).

Efetou-se biópsia incisional do nódulo e de uma pápula adjacente e o resultado histológico revelou envolvimento de toda a espessura da derme e da hipoderme adjacente por processo linfoproliferativo com características de linfoma folicular com áreas foliculares e áreas difusas, grau 3b. A imunofenotipagem revelou: CD20<sup>+</sup>, CD3<sup>-</sup>, Cd5<sup>-</sup>, CD10<sup>+</sup>, Bcl2<sup>+</sup> em raras células, CD30<sup>-</sup> e ALK<sup>-</sup> (Fig.s 2 e 3).

A doente foi enviada para a consulta de Hemato-Oncologia, tendo realizado uma tomografia computadorizada (TC) toraco-abdomino-pélvica, uma biópsia da medula óssea e análises, incluindo a serologia da *Borrelia* e a desidrogenase láctica que não revelaram alterações de relevo. Realizou também TC cerebral, no qual se observou uma lesão ovalada cutânea e subcutânea na região frontal direita, que captava homoganeamente contraste, traduzindo lesão vascularizada. Não se verificavam, contudo, alterações da



## Caso Clínico

calote ou alterações do parênquima cefálico, com valor patológico.

Atendendo aos achados clínicos, histológicos e imunofenotípicos efetuou-se o diagnóstico de LCFCP.

Na consulta de Grupo de Hemato-Oncologia optou-se pela realização de tratamento com 4 ciclos de rituximab - ciclofosfamida, hidroxidoxorubicina, vincristina e prednisolona (R-CHOP), seguido de radioterapia. Após o tratamento a doente entrou em remissão clínica (Fig .4) e num período de *follow-up* de 6 meses não se diagnosticou nenhuma recidiva.



**Fig 4** - Remissão completa após a realização de quimioterapia com R-CHOP e radioterapia.

### DISCUSSÃO

O diagnóstico clínico do LCFCP é por vezes um autêntico desafio para o médico e o diagnóstico diferencial inclui várias lesões inflamatórias, como quistos epidermóides, abscessos, bem como carcinoma basocelular, carcinoma de células de Merkel, hiperplasia linfóide cutânea e linfomas T cutâneos<sup>3</sup>. A doente do presente caso clínico referiu várias idas ao Serviço de Urgência, no período de 1 ano e a lesão foi sempre interpretada como abscesso, tendo sido medicada com vários fármacos, sem qualquer melhoria, o que condicionou um atraso do diagnóstico e no tratamento adequado.

Num doente com suspeita de LCFCP é imperativo fazer um estadiamento, para exclusão da hipótese de linfoma B sistémico, com envolvimento secundário da

pele, porque o comportamento clínico, prognóstico e orientação terapêutica diferem consideravelmente<sup>3-5</sup>. Recomenda-se a realização de um estudo analítico completo, incluindo a desidrogenase láctica e as serologias da Borrelia,<sup>3,5</sup> bem como a realização de TC toraco-abdomino-pélvico, principalmente em doentes com adenopatias palpáveis. Também se deve considerar a realização de uma biópsia da medula óssea<sup>1-3</sup>.

Nesta doente foi feito o estadiamento e excluiu-se o envolvimento sistémico, pelo que se confirmou a hipótese de se tratar de LCFCP.

As células do centro folicular geralmente expressam CD20<sup>+</sup>, CD79a<sup>+</sup>, Bcl-6<sup>+</sup> e Bcl-2<sup>-</sup> (podendo apresentar uma fraca positividade numa minoria de células B), com expressão variável de CD43 e CD10<sup>2,3,5</sup>. A imunohistoquímica para MUM1 e FOX-P1 é negativa na maioria dos casos<sup>3,5</sup>.

Diferentemente, da sua variante nodal, o LCFCP expressa menos frequentemente Bcl-2 proteína e está raramente associado com a translocação (14,18)<sup>5,6</sup>.

A imunofenotipagem desta doente revelou: CD20<sup>+</sup>, CD3<sup>-</sup>, Cd5<sup>-</sup>, CD10<sup>+</sup>, Bcl2<sup>+</sup> em raras células, CD30<sup>-</sup> e ALK<sup>-</sup>, estando de acordo com a literatura.

A radioterapia é uma das opções preferidas para o LCFCP se existirem poucas lesões ou se as lesões estiverem circunscritas a uma área, podendo também ser usada em recidivas tardias, embora a dose ótima e o número de sessões ainda não tenha sido bem estabelecido<sup>4,5</sup>. No caso de uma lesão de pequenas dimensões, a cirurgia é o tratamento de eleição, evitando algumas complicações locais associadas à radioterapia<sup>2,5</sup>. A quimioterapia com ciclofosfamida, hidroxidoxorubicina, vincristina, prednisolona e rituximab (CHOP) ou R-CHOP é outra opção, particularmente para doentes com doença cutânea extensa e multifocal e em doentes que desenvolvem doença extra-cutânea<sup>2,5,6</sup>.

Neste caso, por causa das grandes dimensões do nódulo e da presença de múltiplas lesões satélites, numa reunião conjunta com o Grupo de Hemato-Oncologia optou-se pelo tratamento com 4 ciclos de R-CHOP, seguido de radioterapia (30Gy em 15 frações), resultando numa remissão completa das lesões cutâneas.

Independentemente, do padrão de crescimento, da contagem de blastos e da presença/ ausência de múltiplas lesões cutâneas, o LCFCP tem bom prognóstico, com uma sobrevida aos 5 anos do LCFCP superior a 95%<sup>3,5,6</sup>. As recidivas locais estão descritas em 20% dos casos, mas estão confinadas à pele,

sendo tratadas com radioterapia e não parecem alterar o prognóstico e a progressão sistêmica da doença é muito rara<sup>2,5,6</sup>. Os fatores que pioram o prognóstico no LCPFCP são: lesões localizadas nos membros inferiores, idade avançada, sexo feminino e grande extensão das lesões<sup>2</sup>.

Apesar do bom prognóstico do LCPFCP, uma orientação e vigilância multidisciplinar pela Dermatologia, Anatomia Patológica, Hemato-Oncologia e Radioterapia é de extrema importância para a realização do diagnóstico, estadiamento correto e para uma adequada escolha da modalidade terapêutica<sup>5</sup>. O estadiamento da doença deve ser repetido em caso de recidiva ou anualmente, sendo que a radiografia torácica deve ser repetida em períodos de 2-3 anos<sup>3-5</sup>.

A doente do presente caso clínico, apesar de ser do sexo feminino, não tem outros fatores de mau prognóstico e mantém-se em seguimento regular na consulta para avaliar a possibilidade de recidivas cutâneas ou disseminação extra-cutânea da doença<sup>2,4,5</sup>.

Apresentamos este caso clínico como exercício médico e educativo para as especialidades médicas, pois houve um atraso de diagnóstico de 1 ano, pelo que temos de estar alerta para esta entidade, sendo que por vezes com uma anamnese e um exame físico minuciosos, é possível referenciar atempadamente o doente à consulta de Dermatologia.

### REFERÊNCIAS

1. Soon CW, Pincus LB, Ai WZ, McCalmont TH. Acneiform presentation of primary cutaneous follicle center lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65(4):887-9.
2. Suárez AL, Querfeld C, Horwitz S, Pulitzer M, Moskowitz A, Myskowski PL. Primary cutaneous B-cell lymphomas: part II. Therapy and future directions. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69(3):343. e1-11.
3. Suárez AL, Pulitzer M, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C, Myskowski PL. Primary cutaneous B-cell lymphomas: part I. Clinical features, diagnosis, and classification. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69(3):329 e1-13.
4. Fernandez-Flores A, Smucler-Simonovich A, Escalante F, Manjon JA. The differential diagnosis between primary cutaneous large B-cell lymphoma and cutaneous follicular lymphoma: prognostic and therapeutic implications. *Am J Dermatopathol.* 2011; 33(8):819-26.
5. Ceovic R, Jovanovic I, Kostovic K, Rados J, Dotlic S, Radman I, et al. Radiotherapy of primary cutaneous follicle center lymphoma: case report and review of literature. *Radiat Oncol.* 2013; 8(1):147.
6. Lemeray J, Guillot B, Dereure O. A polycyclic annular erythematous plaque on the trunk: a quiz. Annular primary cutaneous follicle centre lymphoma. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92(2):221-3.



PROTECÇÃO MUITO ELEVADA  
DAS PELES SENSÍVEIS



A Skin Cancer Foundation recomenda estes produtos como protectores UV eficazes

# Avène 50+

Os produtos Solares Avène 50+ foram reformulados para proporcionarem uma tripla protecção UVB-UVA eficaz, graças a uma associação exclusiva de ingredientes activos, fruto da Investigação Pierre Fabre:

- Um novo complexo fotoprotector, eficaz e estável ao longo do tempo,
- O Pré-tocoferil, poderoso anti-oxidante, precursor da vitamina E anti-radicalar,
- A Água termal d'Avène, com propriedades suavizantes e dessensibilizantes. As suas novas texturas, incolores na aplicação, são rapidamente absorvidas.

NOVAS FÓRMULAS

TOQUE SECO

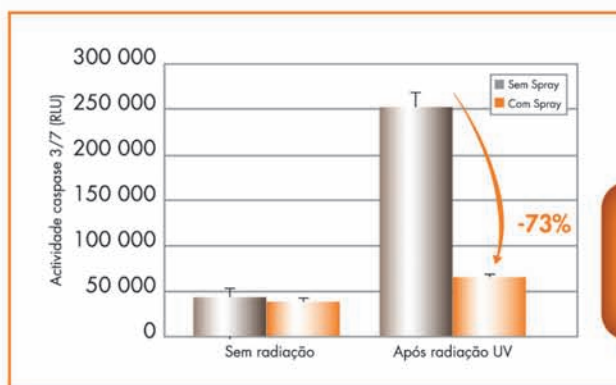


- Fotoestáveis
- Resistentes à água
- Sem parabenos

## Protecção eficaz contra os raios UV\*

Estudos farmacológicos demonstraram que as novas fórmulas solares Avène 50+ protegem eficazmente a pele contra os efeitos nefastos da radiação solar

- Diminuição da citotoxicidade - Teste da viabilidade celular MTT (Méthyl Thiazol Tétrazolium)
- Redução da apoptose celular - Dosagem de caspase-3
- Diminuição das lesões do ADN - Dímeros de pirimidina



AVALIAÇÃO  
DA APOPTOSE  
CELULAR

Redução  
da apoptose  
celular

Dosagem de caspase-3

\*Protecção celular demonstrada "in vitro" em epiderme reconstituída. Centro de Investigação e Desenvolvimento Pierre Fabre.

# ANGIOSSARCOMA DA MAMA APÓS RADIOTERAPIA

Leonor Ramos<sup>1</sup>, Pedro Simões<sup>2</sup>, Miguel Gouveia<sup>1</sup>, Neide Pereira<sup>3</sup>, José Carlos Cardoso<sup>3</sup>, Américo Figueiredo<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Interna(o) da Formação Específica em Dermatovenereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

<sup>2</sup>Interno de Ortopedia e Traumatologia/Resident, Orthopaedics and Traumatology Department, Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

<sup>3</sup>Assistente de Dermatovenereologia /Consultant of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

<sup>4</sup>Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra/Professor of Dermatology and Venereology and Head of the Dermatology Department, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Centro Hospitalar Universitário de Coimbra/Coimbra University, Portugal

**Trabalho apresentado como Poster no 13º Congresso da SPDV (2013); Presented as a Poster at the 13<sup>rd</sup> Congress of SPDV, 2013**

**RESUMO** – O angiossarcoma da mama é uma neoplasia pouco frequente que se pode classificar em 3 grupos: primário, secundário a linfedema crónico e secundário a radioterapia (RT). Tem por norma mau prognóstico, com má resposta a cirurgia e quimioterapia (QT). Uma doente do sexo feminino foi observada com placa de coloração eritematoviolácea, com halo equimótico periférico, de consistência muito endurecida, que ocupava a mama direita com 8 meses de evolução. Havia história prévia de carcinoma ductal invasivo da mama direita, submetido a tumorectomia e RT local adjuvante 5 anos antes.

A biópsia incisional revelou proliferação vascular nodular e difusa, com atipia citológica marcada e expressão intensa de CD31, CD34 e factor VIII, compatível com angiossarcoma pós-RT. A doente foi encaminhada para a Unidade de Tumores Ósseos e de Tecidos moles, tendo iniciado RT e QT neo-adjuvante, sem resposta significativa. Está neste momento a aguardar tratamento com pazopanib.

**PALAVRAS-CHAVE** – Angiossarcoma; Neoplasias da mama; Radioterapia.

## BREAST ANGIOSSARCOMA AFTER RADIOTHERAPY

**ABSTRACT** – Breast angiosarcoma is a rare tumor that can be divided in 3 groups: primary, secondary to chronic lymphoedema and secondary to radiotherapy (RT). It has a poor prognosis and a bad response to surgery and chemotherapy (QT). A female patient was observed with a very indurated erythematous-violaceous plaque, with an ecchymotic halo that occupied the right breast, and was evolving for 8 months. The patient had history of breast cancer, treated with surgery (tumourectomy) and local RT 5 years before. The incisional biopsy showed a vascular proliferation, arranged in nodules but also with diffuse growing, with cytological atypia and strong expression of CD31, CD34 and factor VIII, consistent with post-RT angiosarcoma. The patient begun RT and QT, but had no significant clinical response. She is now waiting for approval to begin pazopanib.

**KEY-WORDS** – Breast neoplasms; Hemangiosarcoma; Radiotherapy.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.  
No conflicts of interest.

## Caso Clínico

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.  
*No sponsorship or scholarship granted.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Agosto/August 2014; Aceite/Accepted – Setembro/September 2014

### Correspondência:

Dr.ª Leonor Castendo Ramos

Serviço de Dermatologia e Venereologia  
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra  
Praceta Mota Pinto - 3000 Coimbra, Portugal  
E-mail: leonoricr@gmail.com

### INTRODUÇÃO

Os angiossarcomas são tumores de origem endovascular raros<sup>1</sup>, sendo a mama uma das localizações mais frequentes. Podem ser classificados em angiossarcomas primários e secundários. Os angiossarcomas primários perfazem cerca de 0,04% de todos os tumores da mama<sup>1</sup>, afectando doentes de idade mais jovem (20-40 anos). Os angiossarcomas secundários podem estar associados a linfedema crónico ou ser induzidos por radioterapia (RT). Existem múltiplos casos descritos de angiossarcomas mamários em doentes submetidas a cirurgia conservadora associada a RT por neoplasia da mama. Os angiossarcomas secundários atingem doentes com idade mais avançada, com uma média de idade de 68 anos<sup>1</sup>, sendo a incidência estimada 0,05-0,2%.<sup>1</sup> O período de latência é variável, com um tempo médio de 4,9-12,5 anos<sup>1,2</sup>.

Os angiossarcomas primários e secundários têm apresentações clínicas semelhantes: placas ou nódulos, com alterações da tonalidade cutânea, adquirindo frequentemente um aspecto equimótico<sup>3</sup>.

O diagnóstico desta entidade é difícil e muitas vezes retardado, não só pela sua raridade mas também pela clínica inicialmente inocente, o que torna difícil a diferenciação entre angiossarcoma e alterações cutâneas induzidas pela RT.

### CASO CLÍNICO

Uma doente do sexo feminino de 61 anos de idade é observada com uma placa de coloração

eritematoviolácea, com halo equimótico periférico, de consistência muito endurecida, que ocupava toda a extensão da mama direita, estendendo-se à região axilar direita (Fig.s 1 e 2). A lesão evoluía desde há 8 meses com crescimento progressivo. Não se palpavam adenopatias locoregionais.

Como antecedentes relevantes destacava-se história de carcinoma ductal invasivo da mama direita (G1) em 2008, com receptores de estrogénios positivos e receptores de progesterona e C-ERB negativos. Como tratamento da neoplasia da mama foi realizada tumorectomia, RT local adjuvante (dose total 50Gy



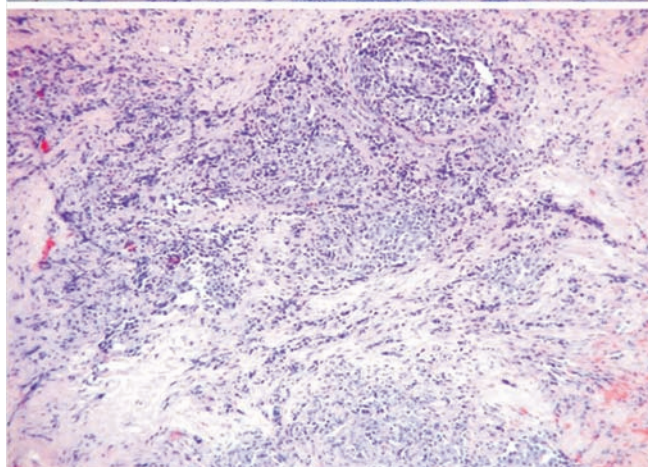
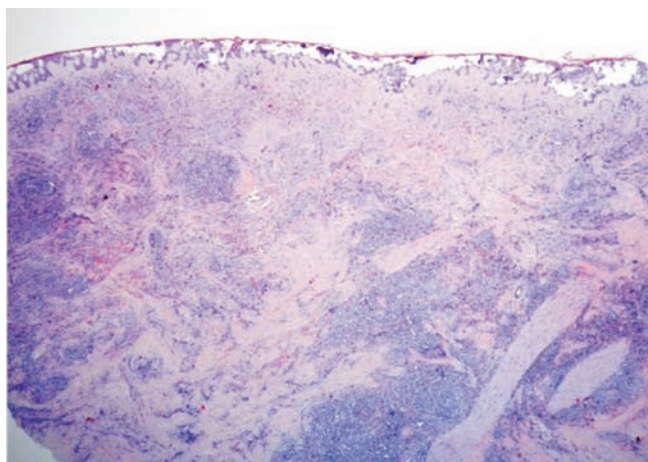
**Fig 1** - Placa eritemato-violácea com halo equimótico periférico que ocupa toda a extensão da mama direita.



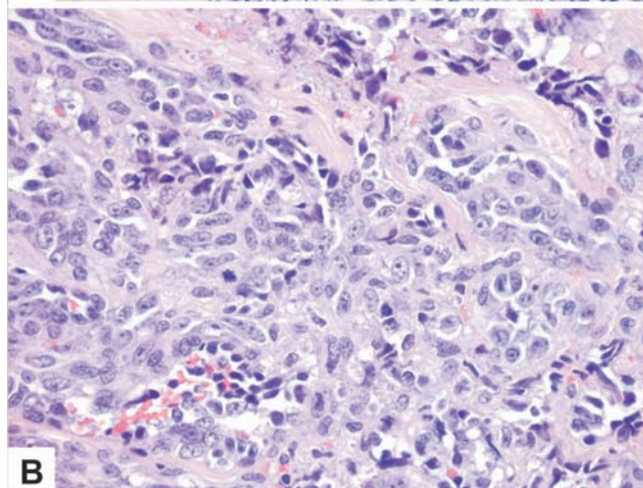
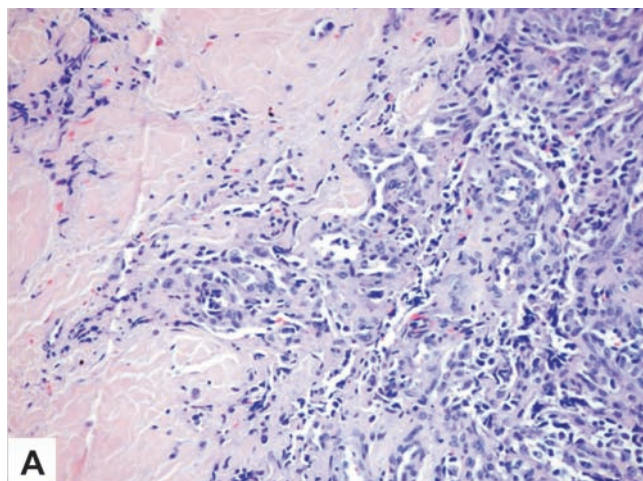
## Caso Clínico



**Fig 2** - Lesão endurecida e infiltrada com extensão à região axilar direita.



**Fig 3** - Proliferação vascular na derme superficial e profunda, com disposição nodular e intersticial.



**Fig 4** - A. Diferenciação vascular com vasos angulados que dissecam os feixes de colagénio; B. Células epitelióides volumosas com atipia citológica e células fusiformes hiper-cromáticas.

em 25 fracções seguido de um *boost* de 16Gy em 8 fracções) e tratamento hormonal com anastrozol. A doente mantinha seguimento regular em consultas de Ginecologia, sem intercorrências relevantes.

A ecografia mamária e mamografia não mostravam alterações significativas, pelo que se optou por se proceder a biópsia incisional. O estudo anatomo-patológico revelou proliferação vascular na derme superficial e profunda, com disposição nodular ou intersticial (Fig. 3). Observava-se diferenciação vascular com vasos angulados que dissecavam os feixes de colagénio (Fig. 4). As células tinham aspecto epitelióide, eram muito volumosas e apresentavam atipia citológica, detectando-se também células fusiformes hiper-cromáticas. A actividade mitótica era elevada



## Caso Clínico

(12 mitoses/10CGA). A imunohistoquímica mostrou expressão intensa de CD31, CD34 e factor VIII, compatível com o diagnóstico de angiossarcoma pós-RT.

Dada a extensão da lesão e consequente inoperabilidade, a doente foi encaminhada para a Unidade de Tumores Ósseos e de Tecidos Moles. Foi submetida a QT neo-adjuvante (doxorubicina e dacarbazina associadas a ifosfamida, seguidas de docetaxel e gencitabina) associada a RT (50,4Gy/28F), durante o período total de um ano, para posterior intervenção cirúrgica (mastectomia bilateral).

Apesar do tratamento agressivo houve progressão da doença, com crescimento da lesão cutânea para a região axilar e aparecimento de múltiplas ulcerações, pelo que a lesão se mantém inoperável. A doente aguarda neste momento aprovação para iniciar pazopanib.

### DISCUSSÃO

Os angiossarcomas pós-RT são actualmente reconhecidos como uma importante, embora rara, complicação da RT, com uma incidência cumulativa de 0,9:1000 durante um período de 15 anos<sup>4</sup>. Os sarcomas induzidos pela RT têm habitualmente comportamento agressivo, sendo na sua maioria tumores de alto grau<sup>1,3</sup>. O período de latência entre a RT e o diagnóstico de angiossarcoma é habitualmente longo, com uma média de 4,9-12,5 anos, havendo no entanto casos descritos de maior e menor períodos de latência (desde 1 até 41 anos)<sup>2,3</sup>.

A sua etiologia permanece controversa, havendo autores que advogam que a RT induz dano irreversível de DNA, com consequente transformação metaplásica. O edema crónico após cirurgia e RT pode também ter um papel no desenvolvimento desta neoplasia de origem vascular<sup>2</sup>.

O angiossarcoma pós-RT é um tumor cutâneo que atinge a derme dos locais previamente irradiados, desenvolvendo-se muito ocasionalmente no parênquima mamário<sup>3</sup>, apresentando-se estes últimos como massas mal definidas e assimétricas.

A maioria dos angiossarcomas induzidos por RT surge em doentes que foram sujeitas a doses entre 40-50Gy, sendo difícil estabelecer uma relação entre a dose de irradiação total, a dose fraccionada individual e desenvolvimento do tumor. Esta dificuldade deve-se não só à raridade desta entidade, mas também à dificuldade de obtenção de informações epidemiológicas correctas, dado o longo período de latência entre o tratamento primário e o desenvolvimento do angiossarcoma<sup>1</sup>.

Os angiossarcomas apresentam-se habitualmente como lesões cutâneas ou subcutâneas, planas ou nodulares, indolores, de tonalidade violácea ou azulada semelhante a equimose, que podem ser facilmente confundidas com angiomas, hematomas ou lesões vasculares atípicas pós-RT<sup>1</sup>. O espessamento cutâneo do angiossarcoma pode ser facilmente mal interpretado como sequela de cirurgia e RT. A média do tamanho tumoral é cerca de 7,5cm, podendo variar amplamente (0,4-20cm), e podem ser mesmo multifocais<sup>3,4</sup>. Pela sua inespecificidade clínica, e pelo facto de habitualmente não haver um alto índice de suspeição, o seu diagnóstico definitivo é frequentemente atrasado durante vários meses.

A ecografia mamária e a mamografia são tipicamente normais ou inespecíficas, sendo difícil a restrição com espessamento cutâneo pós-RT com estes exames complementares de diagnóstico<sup>3</sup>. O estudo histopatológico adquire pois um papel fulcral no diagnóstico desta entidade.

O espectro histológico varia desde tumores bem diferenciados (que mimetizam lesões vasculares benignas) a tumores malignos indiferenciados. Os tumores bem diferenciados apresentam canais vasculares irregulares interanastomosantes que infiltram e dissecam o tecido circundante, envolvem o estroma de colagénio e formam estruturas papilares. As alterações citológicas são por regra discretas (ligeiro pleomorfismo, nucléolos proeminentes, mitoses).

Os angiossarcomas moderadamente a pouco diferenciados associam alterações citológicas e arquiteturas. As células tumorais podem ser epitelióides, fusiformes ou pleomórficas. A arquitectura pode ser vascular infiltrante, kaposiforme ou mesmo sólida.

Nos tumores pouco diferenciados a imunohistoquímica ganha particular importância. A positividade para CD 31, CD 34 e factor VIII indica origem vascular, confirmando o diagnóstico de angiossarcoma<sup>4</sup>. Estudos mais recentes revelaram também que a amplificação do gene MYC (um oncogene que promove a angiogénese) se observa nos angiossarcomas induzidos pela RT mas não noutros tipos de proliferações vasculares (nomeadamente nas lesões vasculares atípicas pós-RT, que constituem o principal problema de diagnóstico diferencial dos angiossarcomas bem diferenciados, sobretudo em presença de biopsias de pequena dimensão). Esta amplificação pode ser detectada por métodos moleculares como o FISH (*fluorescence in-situ hybridization*) ou por imunohistoquímica<sup>5</sup>. Além disso, a imunohistoquímica para a proteína MYC poderá ser útil não só no diagnóstico diferencial, mas também a vir a

ter aplicação terapêutica ao permitir avaliar as margens da ressecção tumoral<sup>6</sup>.

A ressonância magnética nuclear, apesar de não ser utilizada como ferramenta diagnóstica, é importante na avaliação da extensão da lesão e planeamento operatório<sup>2</sup>.

Dado o seu comportamento agressivo, carácter altamente infiltrativo e multifocalidade, o tratamento de primeira linha é a ressecção cirúrgica alargada, independentemente do tipo histológico<sup>4</sup>. Deverá pois ser realizada mastectomia radical, com eventual reconstrução mamária com retalho do latissimus dorsal. O tratamento conservador está associado a recorrências precoces e metastização, pelo que não deve ser utilizado.

O tratamento adjuvante com QT parece ter um papel na redução na taxa de recorrência local. Os esquemas clássicos incluem doxorrubicina (isolada ou em associação a ifosfamida); e docetaxel ou vinorelbina associado a gencitabina<sup>6</sup>. Os angiossarcomas são sensíveis aos taxanos (docetaxel) e doxorrubicina lipossómica, podendo ser considerados alternativas aos esquemas tradicionais<sup>3,7</sup>.

Apesar de antagónico, existem alguns estudos encorajadores relativamente ao uso de RT hiperfracionada no tratamento dos angiossarcomas de alto grau pós-RT, com diminuição tumoral importante em tumores com crescimento rápido<sup>1,3,7</sup>.

Estudos mais recentes referem estabilização da doença com a utilização de agentes anti-angiogénicos como pazopanib e sorafenib (inibidores da actividade tirosina-cinase dos receptores do VEGF), embora os dados sejam ainda limitados<sup>7,8</sup>.

Os angiossarcomas secundários têm mau prognóstico. A sobrevivência é cerca de 1,5-2,5 anos, com taxas de recorrência de 70%, estando intimamente relacionadas com a extensão da ressecção cirúrgica.

A incidência de angiossarcoma pós-RT tem vindo aumentar, uma vez que o tratamento cirúrgico conservador e o recurso a RT no tratamento das neoplasias da mama é cada vez mais frequente.

Pela sua raridade, e pelo facto de os aspectos clínicos e imagiológicos não serem muitas vezes esclarecedores, o diagnóstico de angiossarcoma é muitas

vezes retardado alguns meses. É pois necessário um alto índice de suspeição perante uma lesão relativamente inespecífica em local previamente irradiado. Os autores salientam a importância de realização precoce de biópsia lesional em caso de dúvida, para que se proceda a um diagnóstico precoce e consequente tratamento atempado.

### REFERÊNCIAS

1. Tahir M, Hendry P, Baird L, Qureshi NA, Ritchie D, Whitford P. Radiation induced angiosarcoma a sequel of radiotherapy for breast cancer following conservative surgery. *Int Semin Surg Oncol*. 2006; 3:26-9.
2. Moe M, Bertelli G. Breast angiosarcoma following lumpectomy and radiotherapy for breast cancer: a case with short latent period and false negative results on biopsies. *Ann Oncol*. 2007; 18:801.
3. Glazebrook K, Magut M, Reynolds C. Angiosarcoma of the breast. *AJR*. 2008; 190:533-8.
4. Lucas DR. Angiosarcoma, radiation-associated angiosarcoma, and atypical vascular lesion. *Arch Patol Lab Med*. 2009; 133:1804-9.
5. Fernandez AP, Sun Y, Tubbs RR, Goldblum JR, Billings SD. FISH for MYC amplification and anti-MYC immunohistochemistry: useful diagnostic tools in the assessment of secondary angiosarcoma and atypical vascular proliferations. *J Cutan Pathol*. 2012; 39:234-42.
6. Mentzel T, Schild Haus HU, Palmedo G, Kutzner H. Postradiation cutaneous angiosarcoma after treatment of breast carcinoma is characterized by MYC amplification in contrast to atypical Vascular Lesions after radiotherapy and control cases. [consultado em 26 Jun 2014]. Disponível em: [http://www.medscape.com/viewarticle/757418\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/757418_print).
7. Voutsadakis IA, Zalman LS. Breast sarcomas: Current and future perspectives. *The Breast*. 2011; 20:199-204.
8. Casali PG. Histology- and non-histology-driven therapy for treatment of soft tissue sarcomas. *Ann Oncol*. 2012; 23 (Suppl 10): 167-9.



**DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO** Brindic 125 mg, comprimidos  
**COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Um comprimido contém 125 mg de brivudina

**FORMA FARMACÉUTICA** Comprimido  
**INFORMAÇÕES CLÍNICAS** Indicações terapêuticas: Tratamento precoce do herpes zoster agudo em doentes adultos imunocompetentes. Posologia e modo de administração: Adultos: um comprimido de Brindic, uma vez por dia, durante sete dias. O tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível, de preferência nas 72 horas seguintes ao aparecimento das primeiras manifestações cutâneas (geralmente o início do rash) ou 48 horas após o aparecimento das vesículas. Os comprimidos devem ser administrados todos os dias, aproximadamente à mesma hora do dia. Se os sintomas persistirem ou se agravarem após os 7 dias de tratamento, o doente deve ser avisado para consultar o médico. O medicamento está indicado em tratamentos de curta duração. Este tratamento reduz adicionalmente o risco de desenvolvimento de nevralgia pós-herpética em doentes acima dos 50 anos de idade, isto é, com a administração da posologia habitual, referida no parágrafo anterior (1 comprimido de Brindic, uma vez por dia, durante 7 dias). Após o primeiro ciclo de tratamento (7 dias), não deve ser iniciado um segundo ciclo. Doentes idosos: Não é necessário ajustamento posológico em doentes com mais de 65 anos de idade. Doentes com insuficiência renal ou hepática: Não se observou alteração significativa na exposição sistémica da brivudina como consequência da insuficiência renal ou hepática, pelo que não é necessário o ajustamento posológico em doentes com insuficiência renal moderada a grave bem como em doentes com insuficiência hepática moderada a grave.

**CONTRA-INDICAÇÕES:** Brindic não deve ser administrado em caso de hipersensibilidade à substância activa ou a algum dos excipientes. Doentes sujeitos a quimioterapia anti-tumoral: O uso de Brindic está contra-indicado em doentes submetidos a quimioterapia anti-tumoral, especialmente se tratados com 5-fluorouracilo (5-FU), incluindo também as preparações tóxicas, os pro-fármacos (como capecitabina, floxuridina, tegafur) e associações de medicamentos contendo estas substâncias activas ou outras 5-fluoropirimidinas. Doentes imunocomprometidos: O uso de Brindic está contra-indicado nos doentes imunocomprometidos tais como doentes sujeitos a quimioterapia anti-tumoral, terapia imuno-supressora ou terapia com flucitosina em micoses sistémicas graves. Crianças: A eficácia e a segurança do Brindic nas crianças não estão devidamente estabelecidas, pelo que o seu uso está contra-indicado. Gravidez e lactação: Brindic está contra-indicado durante a gravidez ou nas mulheres que estão a amamentar.  
**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** Brindic e o 5-fluorouracilo, incluindo também as suas preparações tóxicas ou os pro-fármacos (como capecitabina, floxuridina, tegafur) ou associações de medicamentos contendo estas substâncias activas e outras 5-fluoropirimidinas (como a flucitosina) não devem ser administrados concomitantemente, devendo ser observado, no mínimo, um intervalo de 4 semanas antes do início do tratamento com as 5-fluoropirimidinas. Como precaução adicional, deverá existir uma monitorização da actividade enzimática da DPD antes do início de qualquer tratamento com fármacos 5-fluoropirimidinas, em doentes recentemente medicados com Brindic.  
**EFEITOS INDESEJÁVEIS:** Nos estudos clínicos, a brivudina foi administrada a mais de 3900 doentes. O único potencial efeito adverso mais comum foi a náusea (2,1%). A incidência e o tipo dos potenciais efeitos adversos foram consistentes com os conhecidos com outros agentes nucleósidos antiviricos pertencentes à mesma classe. Os potenciais efeitos adversos da brivudina foram reversíveis e geralmente de intensidade ligeira a moderada. O quadro seguinte lista os potenciais efeitos adversos por órgão - sistema por ordem decrescente de incidência: frequentes (1 - 10%), pouco frequentes (0,1 - 1%), raros (0,01 - 0,1%). Alterações sanguíneas e do sistema linfático Pouco frequentes: granulocitopenia, eosinofilia, anemia, linfocitose, monocitose. Alterações metabólicas e da nutrição Pouco frequentes: anorexia. Perturbações do foro psiquiátrico Pouco frequentes: insónia. Alterações do sistema nervoso Pouco frequentes: cefaleias, tonturas, vertigens, sonolência. Alterações gastrintestinais Frequentes: náuseas. Pouco frequentes: dispepsia, vómitos, dor abdominal, diarreia, flatulência, obstipação. Alterações hepatobiliares Pouco frequentes: fígado gordo, aumento das enzimas hepáticas. Raros: hepatite. Alterações cutâneas e dos tecidos subcutâneos Pouco frequentes: Reacções alérgicas (prurido, rash eritematoso, aumento de sudorese). Perturbações gerais e alterações no local de administração Pouco frequentes: astenia, fadiga. Experiência Pós-Comercialização Foram relatados casos de sobreexposição e toxicidade aumentada do 5-FU ou outras 5-fluoropirimidinas devido à interacção com a brivudina, incluindo casos fatais. Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado - Menarini International Operations Luxembourg, S.A. Representante: A. Menarini Portugal-Farmacêutica, S.A.



Elevada  
comodidade  
posológica

APENAS  
POR DIA  
1x 7 DIAS



Combater o  
Herpes Zoster  
nunca foi tão simples.

- POTENTE INIBIDOR DA REPLICAÇÃO VIRAL (VZ) <sup>1</sup>
- RESOLUÇÃO RÁPIDA DAS MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS <sup>1</sup>
- MAIOR PREVENÇÃO DA NEURALGIA PÓS-HERPÉTICA <sup>1</sup>

(o risco relativo de NPH é 25% menor com Brindic (33% dos doentes) comparado com aciclovir (43% dos doentes) em doentes imunocompetentes com mais de 50 anos tratados para o Herpes Zoster) <sup>1</sup>



A. MENARINI PORTUGAL

A. MENARINI PORTUGAL FARMACÊUTICA, S.A.

Quinta da Fonte, Edifício D. Manuel I, Piso 2A,  
Rua dos Malhões nº 1, 2770-071 Paço de Arcos  
NIPC: 501 572 570 Tel: 210 935 500  
E-mail: menporfarma@menarini.pt  
www.menarini.com

IECRM inclusas. RCM disponibilizado a pedido. MSRM: R. Geral 69% e R. Especial 84%.  
Para mais informações deverá contactar o Titular da AIM.

### CARCINOMA DUCTAL ÉCRINO

Diogo Matos<sup>1</sup>, João Goulão<sup>2</sup>, Hugo Barreiros<sup>3</sup>, Elvira Bárto<sup>4</sup>, Ana Oliveira<sup>5</sup>, Frederico Sanches<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

<sup>3</sup>Dermatologista/Dermatologist, Centro Dermatologia Epidermis, Instituto CUF, Porto, Portugal

<sup>4</sup>Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia, Directora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Chief and Head of Dermatology and Venereology Department, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

<sup>5</sup>Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica/Consultant, Pathology Department, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

<sup>6</sup>Assistente Hospitalar de Oncologia Médica/Consultant, Oncology Department, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

**RESUMO** – O carcinoma ductal écrino é uma neoplasia cutânea rara com curso clínico agressivo. O seu diagnóstico implica a exclusão dum adenocarcinoma primário noutra localização com metastização cutânea, já que os dados histológicos e imunohistoquímicos por si sós não o permitem. Reporta-se o caso clínico de um homem de 75 anos com um tumor de 3cm localizado na hemiface direita, o qual foi excisado e cujo exame histológico e imunohistoquímico apontavam para o diagnóstico de um carcinoma ductal écrino. A investigação complementar mostrou múltiplos nódulos pulmonares e pleurais, bem como envolvimento neoplásico da coluna vertebral dorsal e lombar. O exame histológico e imunohistoquímico destes achados, complementado com a ausência de achados imagiológicos sugestivos de uma neoplasia primária noutro local, permitiram o diagnóstico de um carcinoma ductal écrino metastizado. O doente morreu 6 meses após a primeira observação.

**PALAVRAS-CHAVE** – Diagnóstico diferencial; Neoplasias glândula écrina.

### ECCRINE DUCTAL CARCINOMA

**ABSTRACT** – Ductal eccrine carcinoma is a rare and aggressive skin cancer. Its diagnosis implies the exclusion of a primary adenocarcinoma located elsewhere with cutaneous metastization, as the histological and immunohistochemical analysis are not sufficient by themselves. We report the clinical case of a 75-year-old male with a 3 cm width tumor located on the right hemiface, which was excised and whose histology and immunohistochemistry pointed towards an eccrine ductal carcinoma. The complementary investigation showed multiple pleural and pulmonary nodules, as well as neoplastic involvement of the dorsal and lumbar vertebral column. Their histological and immunohistochemical examination, supplement with the absence of imagiologic findings suggesting a primary tumor in another location, allowed the diagnosis of a metastatic eccrine ductal carcinoma. The patient died 6 months after the initial consultation.

**KEY-WORDS** – Differential diagnosis; Carcinoma, ductal; Eccrine glands.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.



## Caso Clínico

Direito à privacidade e consentimento escrito / *Privacy policy and informed consent*: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Agosto/August 2014; Aceite/Accepted – Setembro/September 2014

### Correspondência:

Dr. Diogo Matos

Serviço de Dermatovenereologia,  
Hospital Garcia de Orta,  
Avenida Torrado da Silva  
2801-951 Almada, Portugal  
Email: diogomatos.pt@gmail.com

### INTRODUÇÃO

O carcinoma ductal écrino (CDE) é um tumor raro das glândulas sudoríparas, com maior incidência após a meia idade. Localiza-se mais frequentemente na zona da cabeça e pescoço, embora estejam descritas outras localizações tais como as extremidades, nos idosos, a vulva, o mamilo, o tronco e a região perineal. É um tumor associado a um mau prognóstico, com taxas de recorrência após cirurgia na ordem dos 70%, metastização à distância em cerca de 57% dos casos e uma mortalidade global a rondar os 70%. Paradoxalmente, do ponto de vista clínico caracteriza-se geralmente por um nódulo cutâneo duro, ulcerado

em cerca de metade dos casos, de crescimento lento ao longo de vários meses ou mesmo anos.

A característica que torna o CDE tão peculiar reside no facto deste ser indistinguível, pelo exame histopatológico e imunohistoquímico, duma metástase cutânea de adenocarcinoma, nomeadamente da mama ou do cólon. Assim torna-se imperiosa a exclusão destas neoplasias para que o diagnóstico dum CDE seja feito de forma correcta e definitiva<sup>1-7</sup>.

### CASO CLÍNICO

Reporta-se o caso clínico de um homem de 75 anos de idade, com antecedentes pessoais de obesidade, hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo II, síndrome de apneia obstrutiva do sono e doença pulmonar obstrutiva crónica de etiologia tabágica, que recorre à nossa consulta por um tumor com 3cm de diâmetro, ulcerado e com formação de crosta, bastante infiltrado e aderente aos planos profundos, localizado na região mandibular direita (Fig. 1).

A restante anamnese e o exame objectivo não forneceram dados relevantes no contexto clínico, nomeadamente não eram apreciáveis adenopatias loco-regionais, nem sintomas gerais, tais como anorexia ou perda de peso. A revisão de órgãos e sistemas também não acrescentava dados novos aos já apresentados.

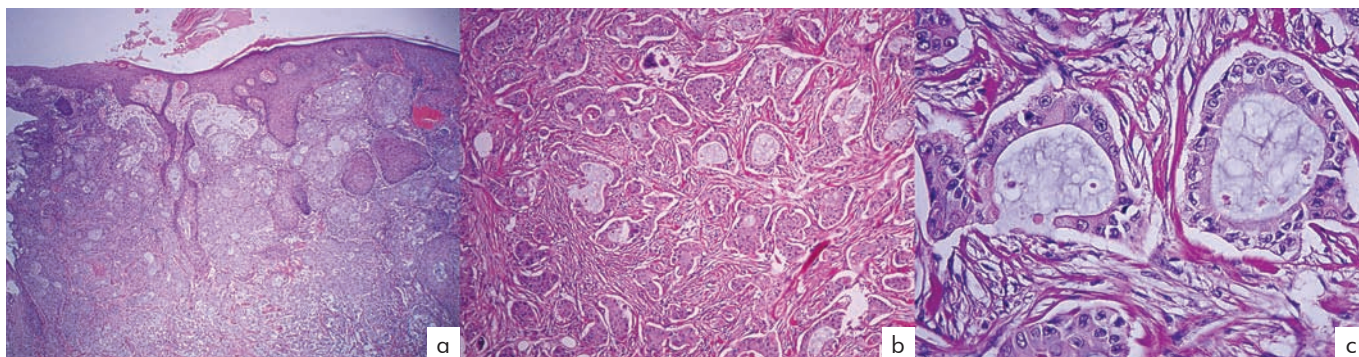
Dado ter-se colocado o carcinoma espinocelular como primeira hipótese de diagnóstico, optou-se pela biopsia excisional da lesão.

O exame histopatológico da peça cirúrgica mostrou um tumor localizado na derme profunda estendendo-se até à hipoderme, composto por ninhos e



**Fig 1** - Tumor ulcerado com cerca de 3cm na hemiface esquerda.

## Caso Clínico



**Fig 2 - a)** Tumor na derme profunda até à hipoderme (H&E, x40); **b)** Ninhos e cordões de epitélio cuboidal num estroma fibroso e denso (H&E, x100); **c)** Moderada actividade mitótica e pleomorfismo, diferenciação ductal e secreção écrina, abundante (H&E, x400).

cordões de células de epitélio cuboidal, evidenciando pleomorfismo e actividade mitótica moderada com diferenciação ductal e secreção écrina abundante, circundados por um estroma denso e fibroso (Fig. 2). A imunohistoquímica mostrou positividade para CK7, EMA e CEA, com CK20 negativa (Fig. 3).

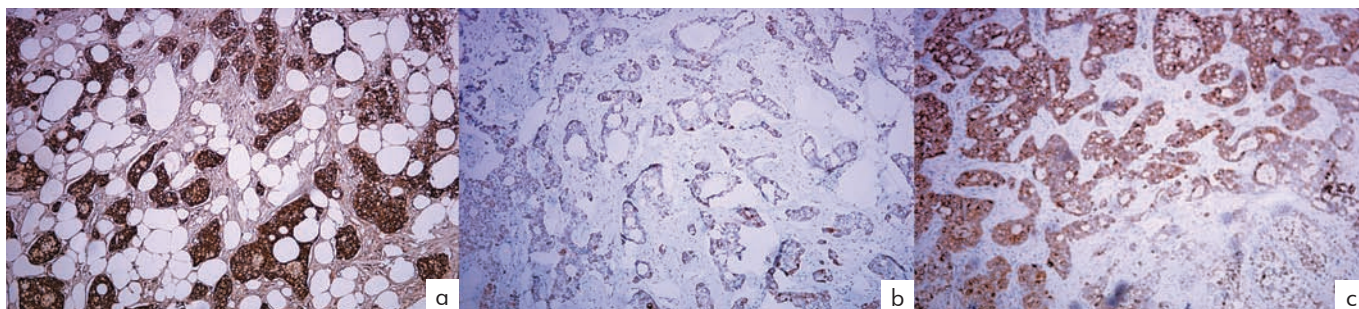
A conjugação dos dados clínicos e dermatopatológicos apontava para o diagnóstico de carcinoma ductal écrino, pese embora não se pudesse excluir, nesta fase, tratar-se de uma metástase cutânea de um adenocarcinoma.

Antes que se pudesse iniciar a investigação complementar, o doente recorre ao serviço de urgência (SU) por dispneia, ortopneia e trepopneia, a que se associava cansaço para esforços moderados. Para além destas queixas, o doente referia ainda lombodorsalgia constante de internidade moderada. Negava outra sintomatologia, nomeadamente perda de peso, alterações do trânsito gastro-intestinal, melenas, hematoquezias ou rectorragias. Na auscultação pulmonar, era evidente diminuição global do murmúrio vesicular, mais evidente na base esquerda, com

escassos ferveores crepitantes e roncos dispersos por ambos os hemitoraces. No restante exame objectivo não eram evidentes alterações, nomeadamente não eram palpáveis massas nas mamas, bem como não se evidenciava retracção mamilar nem galactorreia.

Ainda em SU, fez-se Radiografia de Tórax que se revelou compatível com derrame pleural à esquerda. Já em internamento, fez-se TC cérvico-toráco-abdomino-pélvica com contraste oral e endovenoso, que confirmou derrame pleural à esquerda com irregularidade nodular milimétrica envolvendo a pleura parietal costal, e mostrou imagem nodular heterogénea paramediastínica esquerda com cerca de 5,9x3,6 cm, bem como várias imagens nodulares infracentimétricas dispersas por ambos os campos pulmonares. Não se visualizavam imagens suspeitas de envolvimento neoplásico nem do tubo digestivo nem das mamas, assim como não eram evidentes adenopatias.

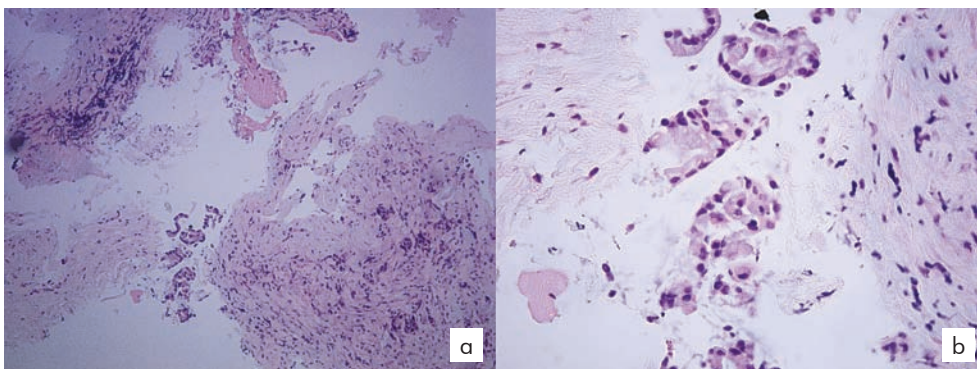
O doente foi submetido a uma toracocentese com biópsia pleural, que mostrou infiltração pleural por carcinoma com padrão tubular e adenóide quístico com produção de muco, com características



**Fig 3 - Imunohistoquímica: a)** Positividade para CEA; **b)** Positividade para CK7; **c)** Positividade para EMA.



## Caso Clínico



**Fig 4 - a)** Infiltração pleural por carcinoma (H&E, x100); **b)** Padrão tubular e adenoide quístico com produção de muco (H&E, x400).

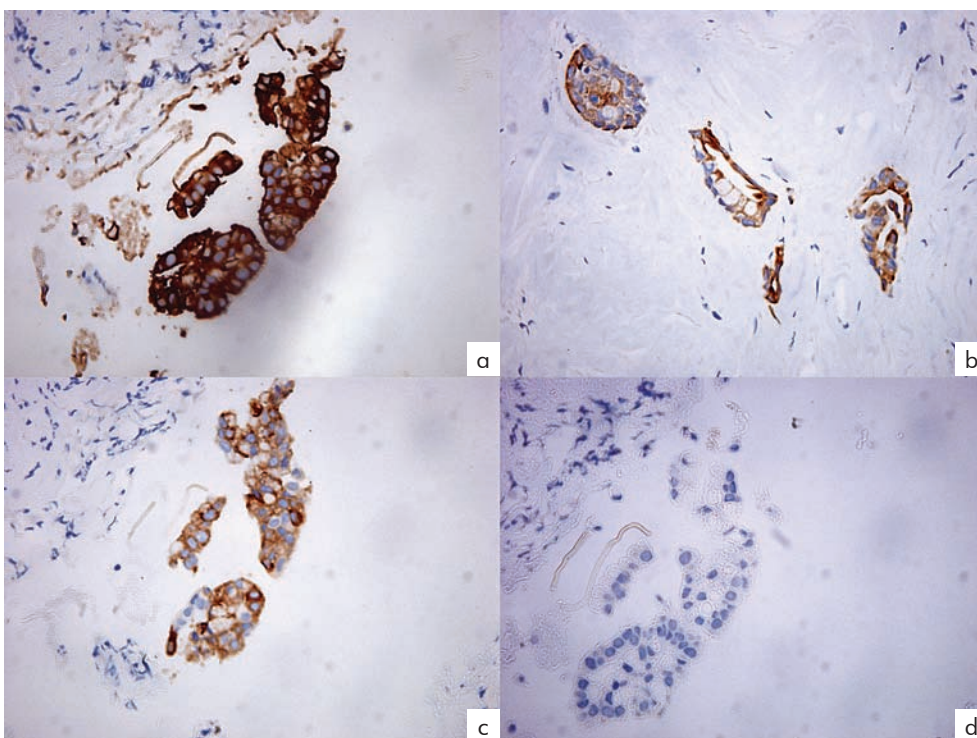
semelhantes ao tumor cutâneo, tanto histopatologicamente (Fig. 4), como na imunohistoquímica, com CK7, EMA e CEA positivos e TTF1 negativo (Fig. 5), tendo sido excluída uma origem pulmonar primária.

Para investigação da dor dorsal e lombar, realizou-se RMN da coluna dorsal e lombar, na qual eram evidentes múltiplas lesões ósseas sugestivas de metastização a vários níveis.

Nesta fase, a análise global dos dados clínicos

e sobretudo da histopatologia e imunohistoquímica da peça cirúrgica cutânea e da biópsia pleural, juntamente com o resultado dos exames imagiológicos realizados, permitiu que se fizesse o diagnóstico de um carcinoma ductal écrino com metastização pulmonar, pleural, mediastínica e óssea.

Assistiu-se à degradação progressiva do estado clínico do doente, que veio a morrer seis meses após a primeira observação.



**Fig 5 - Imunohistoquímica: a)** CEA positivo; **b)** CK7 positiva; **c)** EMA positivo; **d)** TTF1 negativo.

### DISCUSSÃO

O CDE, pela sua raridade e pelo facto de não ter uma apresentação clínica característica, raramente é um diagnóstico antecipado, tal como não o foi no caso clínico que relatamos. Regra geral, este surge, de forma inesperada após terem sido colocadas outras hipóteses diagnósticas, tais como carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, carcinoma de células de Merkel ou mesmo metástase cutânea. Para além disto, tal como já foi dito, o seu diagnóstico é impossível com base apenas no exame histopatológico e imunohistoquímico, implicando a exclusão de um adenocarcinoma com metastização cutânea. De facto, as características do exame histopatológico do CDE, com um tumor dérmico e hipodérmico poupando a epiderme e marcada diferenciação ductal, são também observáveis nas metástases cutâneas de adenocarcinoma, sobretudo do cólon ou mama. O padrão da imunohistoquímica é também inútil nesta distinção. As citoqueratinas, com um padrão variável, e CEA são geralmente positivos, sendo que os receptores de estrogénio, progesterona, *erbB2*, *S100* e *GCDFP15* podem também ser positivos<sup>1-12</sup>.

No caso clínico que descrevemos, o diagnóstico de CDE só pôde ser feito após a confirmação da não existência de um adenocarcinoma primário noutra localização. Esta confirmação foi dificultada pela evidência do envolvimento pulmonar e pleural, que se concluiu ser secundária ao CDE com o apoio da imunohistoquímica, a qual revelou um padrão semelhante ao tumor cutâneo e *TTF1* negativo. Sendo o *TTF1* um marcador presente na maioria dos adenocarcinomas do pulmão, a sua ausência, associada aos dados clínicos com múltiplos nódulos de pequenas dimensões dispersos pelos campos pulmonares, sem que um destes se destacasse pelas suas dimensões, permitiu que se excluísse o diagnóstico de um adenocarcinoma do pulmão metastizado<sup>13</sup>. Estes dados, conjuntamente com a ausência clínica e imagiológica de envolvimento tumoral da mama e cólon, permitiram fazer o diagnóstico de CDE.

Confirmando o mau prognóstico do CDE, o nosso doente veio a morrer pouco tempo após o diagnóstico. De facto, as alternativas terapêuticas para o CDE são escassas, dada a agressividade, raridade e especificidade do tumor, sendo a excisão cirúrgica com margens alargadas, apesar das altas taxas de recorrência, a única opção universalmente recomendada. A linfadenectomia só se encontra recomendada quando é clinicamente evidente o envolvimento ganglionar. A radioterapia, com resultados pouco

convincentes, é geralmente reservada para tumores de grandes dimensões ou com margens cirúrgicas estreitas, sendo também escassos os relatos de uso bem sucedido de quimioterapia.

Em suma, o caso clínico que descrevemos ilustra a problemática que reveste o CDE, não só no que diz respeito à morosidade para a obtenção dum diagnóstico, mas também na ausência de alternativas terapêuticas eficazes que permitam contrariar o mau prognóstico que se associa a este tumor.

### REFERÊNCIAS

1. Wick MR, Goellner JR, Wolfe JT 3<sup>rd</sup>, Su WP. Adnexal carcinomas of the skin. I. Eccrine carcinomas. *Cancer*. 1985; 56(5):1147-62.
2. Kacker A, Shaha AR. Ductal eccrine carcinoma arising in the postaural area. *Ear Nose Throat J*. 1999; 78(8):576-7.
3. Urso C, Bondi R, Paglierani M, Salvadori A, Anichini C, Giannini A. Carcinomas of sweat glands: report of 60 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2001; 125(4):498-505.
4. Park BW, Kim SI, Lee KS, Yang WI. Ductal eccrine carcinoma presenting as a Paget's disease-like lesion of the breast. *Breast J*. 2001; 7(5):358-62.
5. Krishnakumar S, Mohan ER, Babu K, Das D, Biswas J. Eccrine duct carcinoma of the eyelid mimicking meibomian carcinoma: clinicopathological study of a case. *Surv Ophthalmol*. 2003; 48(4):439-46.
6. McLean SR, Shousha S, Francis N, Lim A, Eccles S, Nathan M, et al. Metastatic ductal eccrine adenocarcinoma masquerading as an invasive ductal carcinoma of the male breast. *J Cutan Pathol* 2007; 34(12):934-8.
7. Tumors of the sweat glands. In: Calonje E, Brenn T, Lazar AJ, McKee PH, editors. *McKee's Pathology of the Skin*. 4th edition. Philadelphia: Saunders; 2012. p.1569-1570.
8. Urso C, Paglierani M, Bondi R. Histologic spectrum of carcinomas with eccrine ductal differentiation (sweat-gland ductal carcinomas). *Am J Dermatopathol*. 1993; 15(5):435-40.
9. Wick MR, Ockner DM, Mills SE, Ritter JH, Swanson PE. Homologous carcinomas of the breasts, skin, and salivary glands. A histologic and immunohistochemical comparison of ductal mammary carcinoma, ductal sweat gland carcinoma, and salivary duct carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 1998; 109(1):75-84.



## Caso Clínico

10. Swanson PE, Mazoujian G, Mills SE, Campbell RJ, Wick MR. Immunoreactivity for estrogen receptor protein in sweat gland tumors. *Am J Surg Pathol*. 1991; 15(9):835-41.
11. Rollins-Raval M, Chivukula M, Tseng GC, Jukic D, Dabbs DJ. An immunohistochemical panel to differentiate metastatic breast carcinoma to skin from primary sweat gland carcinomas with a review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2011; 135(8):975-83.
12. Busam KJ, Tan LK, Granter SR, Kohler S, Junkins-Hopkins J, Berwick M, et al. Epidermal growth factor, estrogen, and progesterone receptor expression in primary sweat gland carcinomas and primary and metastatic mammary carcinomas. *Mod Pathol*. 1999; 12(8):786-93.
13. Montezuma D, Azevedo R, Lopes P, Vieira R, Cunha AL, Henrique R. A panel of four immunohistochemical markers (CK7, CK20, TTF-1, and p63) allows accurate diagnosis of primary and metastatic lung carcinoma on biopsy specimens. *Virchows Arch*. 2013;463(6):749-54.

# Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

A. Piores Baptista  
R. da Cumeada, 6-2º A  
3000-397 Coimbra

A. Ribas dos Santos  
R. Cidade de N'Dola, 58  
4150 Porto

Abel Fernandes  
R. João de Deus, 18  
9050-027 Funchal

Adozinda Teixeira  
R. Alfredo Espírito Santo Junior, 88 -  
2º Dto. Tras.  
4460-220 Senhora da Hora - Porto

Alberto Mota  
Praceta João Augusto Ribeiro, nº 20,  
Hab C-7  
4100-286 Porto

Alexandra Morgado  
R. Bento Gonçalves, 16 - 6º A  
2910 Setúbal

Alexandra Santa Marta  
Estrada da Arruda, Lote IMA, 1º  
2615-042 Alverca do Ribatejo

Alexandre João  
R. Piteira Santos, nº 46  
2815-752 Sobreda

Alvaro Machado  
Av. Elísio de Moura, 367 - 7º A  
3030 Coimbra

Amélia Cunha  
Av. Salvador Allende nº 1155 R/C  
Esq.  
Maputo Moçambique

Américo Figueiredo  
R.. Infanta D. Maria, Lote 38 - B  
3º Esq  
3030-330 Coimbra

Ana Guerra Rodrigo  
R. João Infante, Lote 3 - 7ºA  
2750-384 Cascais

Ana Afonso  
R. Cidade Cabinda, 30 - 6.º Dto  
1800-080 Lisboa

Ana Brasileiro  
R. Conde das Antas, nº 55 - 2º  
1070-069 Lisboa

Ana Brinca  
R. das Romeiras Lt 35, 2º Esq  
Urb. Casa Branca  
3030-471 Coimbra

Ana Cabral Pinto  
Av. Roma, 61, 6º Esq.  
1700-342 Lisboa

Ana Calistru  
R. Dom Miguel, n.º 511  
4515-124 Foz de Sousa

Ana Cristina Nogueira  
Travessa Labriosque, 3  
4705-629 Sequeira-Braga

Ana Fidalgo  
R. Prof. João Barreira, 2 - 6A  
1600-636 Lisboa

Ana Filipa Duarte  
Travessa de Pereira, nº 131,  
4765-051 Bairro

Ana Fraga  
Azinhaga da Cidade, 30 - 1.º A  
1750-063 Lisboa

Ana Isabel Gouveia  
R. Flávio Rodrigues, nº 53  
3º Dto.  
3000-550 Coimbra

Ana Isabel Moreira  
R. Altino Coelho, 500 - 2.º Esq  
4470-233 Vermoim - Maia

Ana Isabel Teixeira  
Calçada Cambra, nº 52  
2º Esq.  
1200-115 Lisboa

Ana Lemos Dinis  
Urbanização Quinta das Palmeiras,  
P. 5 , R/C A  
8500-775 Portimão

Ana Maria Barata Feio  
Av. da República, 26 - 1º Esq.  
2700-710 Amadora

Ana Maria Ferreira  
R. António Patricio, nº 14, 1º Esq.  
1700-049 Lisboa

Ana Maria Rodrigues  
Largo Padre Américo nº10, 4º A  
Massamá  
2745-712 Queluz

Ana Moreno  
R. Edmundo Bettencourt nº 25 -  
3º Dto.  
3000-606 Coimbra

Ana Oliveira  
R. Júlio Lourenço Pinto, n.º 16  
Hab 2.6  
4150-0074 Porto

Ana Paula Cunha  
Av. Fernão de Magalhães, 1050 -  
3º Dto  
4350-155 Porto

Ana Paula Franco  
R. Camilo Castelo Branco, 23 - 1º  
2675-314 Odivelas

Ana Paula Pereira  
Largo de São Sebastião da Pedreira,  
nº 9 - 4º C  
1050 Lisboa

Ana Paula Quirino  
R. Miguel Bombarda, n.º 66 - R/Ch  
3081-501 Figueira da Foz

Ana Paula Vieira  
Largo S. João da Ponte, nº 63 -  
2º Esq  
4715-049 Braga

Ana Pedrosa  
R. Júlio Diniz, nº 143, hb 36  
4050-323 Porto

Ana Quental  
R. Dr. Jacinto Soares de Albergaria,  
33  
9500 Ponta Delgada - São Miguel  
Açores

Ana Rita Travassos  
R. Luís Piçarra, n.º 9 - 6.º A  
1750-101 Lisboa

# Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Ana Vasconcelos  
R. Jorge Castilho, 2 - 3º Dtº  
1900-272 Lisboa

Anabela Faria  
Caminho dos Saltos, 90  
1050-211 Funchal

Anabela Santos  
R. das Alfazemas n.º17 - Herdade  
da Aroeira  
2820-530 Charneca da Caparica

André Garcez de Lencastre  
Praça António Ribeiro Chiado,  
n.º 16 - 3.º D  
2810-022 Almada

André Oliveira  
R. Eduardo Vidal, n.º 7 -  
1.º Direito  
1700-158 Lisboa

Andréa Martins  
R. Manuel Ferreira, n.º 16, Cave A,  
Alto de Sta. Catarina  
2795-228 Linda-a Velha

Angela Piedade  
Av. Infante Santo, 50 - 9º Dto  
1350 Lisboa

Angela Trindade Pereira  
Casal do Areeiro do Meio, 34  
2565-771 Turcifal

Angelina Mariano  
Praceta Machado de Castro,  
Lote 3 - 4ªA  
3000 Coimbra

Ângelo Azenha  
R. Rui Amorim, n.º1 Tenões  
4715-357 Braga

Ângelo Lima Bastos  
R. do Município, Lote B 2 -  
3º Dto  
2400-138 Leiria

António F. Massa  
R. De Martim Moniz, 1004  
4100-331 Porto

António Ferrete  
Travessa Gandra, 4 - Padim da  
Graça  
4710 Braga

António Honório de Campos  
R. Padre Manuel da Nóbrega, 247-  
3º Esq.  
3000-254 Coimbra

António Massa  
R. Álvares Cabral, 153  
4050-041 Porto

António Pereira dos Santos  
Praça das Águas Livres, 8 -  
8º D, Dto  
1250-001 Lisboa

António Pessoa da Costa  
Av. Gen. Humberto Delgado, n.º 30,  
6º Esq  
2560-272 Torres Vedras

António Picoto  
R. General Carmona, 17  
2765-207 Estoril

António Pinto Soares  
Av. do Restelo, 52  
1400-004 Lisboa

António Poças  
Poppenrenther Str. 175-A  
D-90765 Furth

António Santos  
R. da Cruz 1691 - Argeiras  
4415-118 Lavra

António Vasconcelos  
Urbanização do Loreto, Lote 20 -  
4º C  
3020-256 Coimbra

Aristóteles Rosmaninho  
R. da Conceição, 20  
4490-507 Póvoa do Varzim

Armando Baptista  
R. Santos Pousada, 351 - 3º  
4000 Porto

Armando Costa  
Cerro do Galo, Lote 4,  
Apartado 3521  
8135-906 Almandil

Armando Jorge Rozeira  
R. Gonçalo Cristovão, 236 - 7º  
Sala 2  
4000-265 Porto

Armindo Pinto  
Av. Infante Santo, 66 - 3º B Esq.  
1350-180 Lisboa

Araldo Valente  
R. da Carapalha, 2 - 8º Esq  
6000-164 Castelo Branco

Artur Jorge César  
Via Oeste, Macedo de  
Cavaleiros  
5340-288 Macedo de Cavaleiros

Artur Sousa Basto  
R. Cândido Oliveira, 130 - 1ºC  
4715-012 Braga

Augusto Mayer-da-Silva  
R. Gregório Lopes, Lote 1525 -  
4º  
1400-195 Lisboa

Augusto Navas da Fonseca  
Av. Da República, 45 - 4.º Esq  
1050-187 Lisboa

Augusto Salvador  
Av. Humberto Delgado, 149 -  
2º D  
2700 Amadora

Augusto Sant'Ana  
R. do Cidral, 10  
3000 Coimbra

Aureliano da Fonseca  
Av. da Boavista, 2020/54  
4100-117 Porto

Bárbara Cristina Fernandes  
Urbanização Quinta da Romeira,  
R. Carlos Paredes n.º 8 - 3.º Drt  
3030-783 Coimbra

Bárbara Pereira  
Travessa das Quebradas de Baixo,  
nº 30  
9000-685 Funchal

Cândida Fernandes  
Av. Visconde Valmor, n.º 41  
1º Dto.  
1050-237 Lisboa

Carla dos Santos Rodrigues  
R. Prof. Sousa Da Câmara, n.º 187 -  
1º E  
1070-216 Lisboa

Carlos Amaral  
R. Almeida e Sousa, 10 -4ºD  
1250-065 Lisboa

# Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Carlos Camacho Lobo  
R. Aires Ornelas, 286 - 2º D  
4000-022 Porto

Carlos Correia  
R. Francisco de Holanda, 38  
7000 Évora

Carlos Cruz Pereira  
Av. José Malhoa, nº2 - Apto  
1306  
1070-325 Lisboa

Carlos Marques  
R. Comend. António Feliciano  
Leão, Lt.23 - Qt. Carreira Longa -  
Vilalva  
5000 Vila Real

Carlos Monteiro  
R. das Barreiras, Lote 8 - Póvoa do  
Mileu  
6300-504 Guarda

Carlos Resende  
R. José Maria Pedroto, 23 - 7º  
24 A  
4200-351 Porto

Carlos Ruiz Garcia  
R. Prof. Simões Raposo, nº 20 -  
7º Dto.  
1600-662 Lumiar/Lisboa

Carlos Santos  
Av. Mouzinho de Albuquerque, 120  
- 2º  
4490-409 Póvoa de Varzim

Carmen Lisboa Silva  
R. Dr. Gabriel Cardoso de Miranda,  
nº 99 - Couto  
4780-194 Santo Tirso

Carolina Gouveia  
R. João Freitas Branco, nº15,  
6º D  
1500-714 Lisboa

Catarina Araújo R. Daniel Santos,  
n.º 59 - 4.º SUL  
4760-133 V. N. Famalicão

Catarina da Cunha Moreira  
R. da Junqueira, nº14, 2º andar  
4490-519 Póvoa do Varzim

Catarina Vilarinho  
R. Cândido Oliveira, 134, 8º Dtº  
4715-012 Braga

Cecilia Moura Dionísio  
R. Prof. Reinaldo dos Santos, Nº 30,  
6º Dto.  
1500-506 Lisboa

Celeste Galvão Brito  
R. José Maria Rodrigues, n.º 22 -  
Gualtar  
4710-080 Braga

César Martiñs  
Horta das Águas Férreas E.N.3  
2000-630 Santarém

Clarisse Rebelo  
Largo Dr. Francisco Sá Carneiro, 30  
- 5 Esq.  
8000-151 Faro

Cláudia Marques  
R. Pero de Alenquer, 188  
4150-614 Porto

Constança Furtado  
R. Manuel da Silva Leal, nº 4,  
4º dto.  
1600-166 Lisboa

Cristiana Lima Macedo  
Praceta António Gomes Vilaça,  
9  
4710-158 BRAGA

Cristiana Pereira  
R. das Hortensias, lote 277-A  
Boa Água 3  
2975-186 Quinta do Conde

Cristina Amaro  
Av. Acácias, nº 160, 4º A  
2775-342 Parede

Cristina Claro Amoedo  
Av. Guerra Junqueiro, 13 -  
2º Esq.  
1000-166 Lisboa

Cristina Isabel Núncio  
Av. Salvador Allende, 76 (Qta S.  
Miguel D'Arcos LT 6)  
2770-154 Paço D'arcos

Cristina Resende  
R. Padre António Rocha, 364  
3700-639 Cesar

Cristina Sousa Tapadinhas  
R. Luis Oliveira Guimarães, 5  
1º Ft.  
1750-328 Lisboa

Cristina Vasconcelos  
R. Eugénio de Castro, 170 -  
Hab. 11  
4100-225 Porto

Daniela Cunha  
R. Bernardo Costa, 90 - 3.º Esq  
2775-809 Carcavelos

David Pacheco  
Qta São Gonçalo, n.º 78 -  
2.º Dto  
2775-629 Carcavelos

David Serra  
Av. Mons. Celso Tavares Silva, 34 -  
Lote 10 Habitação U  
3500-101 Viseu

Diaquino Pinto da Silva  
R. das Condominhas, 475  
4150-223 Porto

Diogo Martins de Matos  
R. Angola, n.º 3 - 3.º Esq.  
1170-021 Lisboa

Eduardo Ricou  
R. João Infante, Lote 5 - 4ºB  
2750-384 Cascais

Elias Ribeiro  
R. da Pereira, 11A  
9700 Angra do Heroísmo

Elisabete Moreira  
R. Senhora das Dores, 271  
4510-138 Jovin - Gondomar

Elvira Bártolo  
R. das Garças n.º 4  
2130-505 Sto Estevão Benavente

Elvira Silva  
Av. 24 de Junho, 249 - 3º Esq  
4500-203 Espinho

Emília Simões  
R. Silva Carvalho, 77 - 1º Esq.  
1250 Lisboa

Erik Pinto Orlandi  
R. Lavras, 350 - Passos - Minas  
Gerais  
37.902-314 Passos - Minas Gerais-  
Brasil



# Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Ermelinda Nachiambo  
R. Álvaro de Campos Lote 17 R/ch  
Dto Buzano  
2785-339 São Domingos de Rana

Ermelindo Tavares  
R. Alexandre Herculano, n.º26 -  
2.º Dto  
2007-181 Santarém

Esmeralda Dimas David  
Angola

Esmeralda Vale  
Praceta do Poder Local, n.º 8 -  
6º Esq  
1675-155 Pontinha

Eugénia Matos Pires  
Av. De Berna, n.º 46 - 4º Esq.  
1050 Lisboa

Eugénia Neto  
R. Santa Iria 11-A, 2º Dto  
5000-690 Vila Real

Evelina R.s  
Quinta da Romeira, Lote 3 -  
5º Esq.  
3030-116 Coimbra

Fan Ka I  
R. de Roma - Jardim Hang Kei -  
Bloco 2, 16º andar G  
MACAU

Fátima Azeredo Cabral  
Urb. Quinta dos Padres Lote A  
4, Dto.  
6300 Guarda

Fátima Conceição Fernandes  
R. 1º Cabo José Martins Silvestre,  
20 - 2º Esq  
1800-310 Lisboa

Fátima Mexêdo  
Av. Dr. Antunes Guimarães, 908 -  
3º  
4100 Porto

Fátima Pereira  
R. dos Soeiros, 301 - 4º Dto  
1500-580 Lisboa

Felicidade Santiago  
R. D. João Peculiar 23  
3030-359 Coimbra

Felicidade Trindade  
Av. Do Mar, n.º 180  
2815-105 Aroeira

Fernanda Millan  
R. Prof. Mário Albuquerque, n.º 1 -  
8º C  
1600-812 Lisboa

Fernanda Neves  
R. Amigos de Huambo, 22 -  
1º Esq.  
2500-126 Caldas da Rainha

Fernando Assis Pacheco  
R. Viriato, 13M - 4.º Drt  
1050-233 Lisboa

Fernando Canellas da Silva  
R. Passos Manuel, 94 - 5ºD  
1150-260 Lisboa

Fernando Guerra  
Av. Marginal, 6353 - São João  
Estoril  
2765-605 Estoril

Fernando Guerra Rodrigo  
R. João Infante, Lote 3 - 7º A  
2750-384 Cascais

Fernando Nunes  
Av. Estados Unidos América, 71 -  
7ºEsq  
1700 Lisboa

Filipa Diamantino  
Av. D. João II, LT 1.13.01C - 8.º  
Frente  
1990-087 Lisboa

Filipa Osório  
R. de Passo, 361 Vairão  
4485-656 Vila do Conde

Filipa Rocha Páris  
R. 7 de Junho de 1759, 14,  
3º Esq  
1495-750 Dafundo

Filipa Ventura  
R. Monsenhor João Gonçalves da  
Costa n.º 449 Bloco B - 2º esq  
4780-504 Santo Tirso

Filomena Azevedo  
R. da Boavista, n.º 357-  
5º - Hab. 2  
4050-107 Porto

Francisca Estrela  
R. Calço da Furna, n.º 38  
9500-734 Ponta Delgada

Francisco Adão da Fonseca  
R. Lopo Soares de Albergaria,  
115  
4100 Porto

Francisco Braga da Cruz  
Largo Ramada Alta, 97 - 3º  
4050 Porto

Francisco Menezes Brandão  
Av. Infante Santo, 21 - 11º  
1350-177 Lisboa

Francisco Miranda  
Alameda Mahatma Gandhi, 18 -  
3º Esq  
1600-502 Lisboa

Francisco Mota  
R. Manuel Ramos, 41 -  
2º Hab. 3  
4435-729 Rio Tinto

Francisco Prates Nunes  
R. Almeida Garrett n.º 8 - 1.º  
8800-633 Tavira

Gabriela Marques Pinto  
Av. de Roma, 83 - 5º D  
1700-344 Lisboa

Gilda Luciano  
Av. Tomás Nduda, 1470 - 7.º A -  
Flat 14  
Maputo - Moçambique

Gioconda Mota  
Praça dos Pescadores, 41 -  
8º Dto  
4450-222 Matosinhos

Glória Cruz Correia  
R. Comandante Joaquim Teotónio  
Segurado 32 - 3º Dto.  
2750-779 Cascais

Glória Cunha Velho  
Praça Artur Santos Silva, 80 -  
3º Frente  
4200-534 Porto

Graça Pessoa de Almeida  
Caminho do Corvo, Lote 2 -  
TG 18  
8125 Vilamoura

# Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Guida Santos  
R. Maria, n.º 49 - 3.º Dto  
1170-210 Lisboa

Guilherme Macedo  
Av. Padre Manuel da Nóbrega, n.º 9  
- 1.º D  
1000-223 Lisboa

Guilherme Peixoto  
R. Cidade de Nampula, Lote 148 -  
1.º D  
1800 Lisboa

Helena Caldas  
R. Conde de Sabugosa, 27 -  
4.º Esq.  
1700-115 Lisboa

Helena Cerqueira  
R. Rosália de Castro, 31 - 2.º Esq  
4700-351 Braga

Helena Lacerda e Costa  
R. Luís de Camões, 159 - 4.º  
1300-359 Lisboa

Helena M. Melo  
R. dos Antigos Estudantes de Castelo  
Branco, 1  
6000-080 Castelo Branco

Helena Rijo Mendonça  
Av. 5 de Outubro, 65 - 7.º Esq  
8000-075 Faro

Helena Toda Brito  
Av. Afonso III, n.º 57 - 6.º B  
1900-041 Lisboa

Henrique Oliveira  
Travessa de Gil Vicente, n.º 27 -  
Cimo de Fala  
3040-086 Coimbra

Henriqueta Cunha  
R. Rodrigo Albuquerque e Melo, 14  
6.º B  
2795 Linda-a-Velha

Hortênsia Sequeira  
Calçada da Picheleira, 102 -  
1.º D letra D  
1900 Lisboa

Hugo Barreiros  
R. Augusto Rosa, n.º 25 - 3.º Dto -  
Qta Sta Teresa  
2820-669 Charneca da Caparica

Hugo Oliveira  
R. Eugénio de Castro, 1  
3000-163 Coimbra

Idila Sousa  
R. Dr. Nunes Simões, Lote 60 -  
61  
5000 Vila Real

Inês Brandão Leite  
Av. Dr. Antunes Guimarães, 658  
4100-075 Porto

Inês Lobo  
R. da Preciosa, n.º 268 - 6.1  
4100 -416 Ramalde-Porto

Inita Ramoska  
R. Miradouro do Sado, n.º3 -  
4.º Dto  
2900-500 Setúbal

Iolanda Fernandes  
Av. 31 de Janeiro, 594  
4710-452 Braga

Irene Santo  
R. Maria Veleda, 3 - 2.º A  
1500-441 Lisboa

Isabel Amorim  
R. António Cardoso, 523 -  
Hab. 22  
4150-083 Porto

Isabel Anes  
R. Nova dos Mercadores, 3 - 0904,  
2.º C  
1990-175 Lisboa

Isabel Antunes  
Praça da Revista O Tripeiro n.º 42 -  
1.º - hab.1.3  
4150-789 Porto

Isabel Conchon Santos  
R. Fernando Namora, 36 -  
10.º Frente  
1600-453 Lisboa

Isabel Correia da Fonseca  
R. de S. Caetano, 6 BL B - 3.º B  
1200-829 Lisboa

Isabel de Castro Tavares  
Praça Vitorino Nemésio, 138  
4405 Vilar do Paríso - Valadares

Isabel Faro Viana  
R. João de Coimbra, Lote 5 -  
1.º Frt  
2750 Cascais

Isabel Franca  
R. Padre Mota n.º 233 C  
2645-062 Alcabideche

Isabel Medeiros Freitas  
R. Manuel Costa e Silva, n.º 7 -  
3.º A  
1750-335 Lisboa

Isabel Oliveira Pereira da Costa  
R. Augusto de Matos, Lote 5 -  
3.º Esq  
3040 Coimbra

Jacinta Azevedo  
Av. João Branco Núncio, 12 -  
R/c D  
2660-273 Sto. António Cavaleiros

Joana Antunes  
Av. Sacadura Cabral, n.º 33 -  
5.º Andar 1  
000-272 Lisboa

Joana Cabete  
R. João Dias, 25  
1400-219 Lisboa

Joana Devesa Parente  
Beco dos Combatentes, n.º 41  
2070-581 Vale da Pinta - Cartaxo

Joana Dias Coelho  
Largo Rafael Bordalo Pinheiro,  
n.º 29, 5.º Dt.º  
1200-369 Lisboa

Joana Gomes  
R. Nova Esperança, n.º 6  
-Gondizalves  
4705-146 Braga

Joana Rocha  
Av. Dr. Profírio da Silva, 132  
4715-044 Braga

Joaninha Rosa Anatomia  
Patológica IPO Lisboa  
1099-023 Lisboa

João Amaro  
R. António Lopes Ribeiro, n.º 8 ,  
6.º C - 1750-336 Lisboa

# Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

João Aranha  
R. Chã de D. Bento, Lote 7  
2140 CHAMUSCA

João Borges da Costa  
R. Luís Pastor de Macedo, nº1,  
10º Esq  
1750 Lisboa

João Carlos Teles de Sousa  
R. Arnaldo Ferreira Lote 4 - Bloco 6  
- 8º C  
1750-411 Lisboa

João Duarte Freitas  
Praceta São Sebastião, 59 -  
2º Esq  
3000-299 Coimbra

João Emanuel Sequeira  
R. Brigadeiro Correia Cardoso, 31 -  
1º Esq A  
3000 Coimbra

João Ferreira  
Est. Arneiro, lote 9 - 3º Esq.  
2775 Sasseiros Parede

João Goes Pignatelli  
Alameda dos Oceanos, Lte  
4.42.01B - 1º E  
1990-353 MOSCAVIDE

João Goulão  
Al. Fonte Velha Lt EA 13 BL A1, R/  
Ch Dto - Qta da Beloura  
2710-694 Sintra

João Maia Silva  
Av. António Augusto Aguiar, n.º 29  
C - BL C - 6.º Esq.  
1069-413 Lisboa

João Maria Larguito Claro  
R. Santo António n.º 87 - 3esq  
8000-284 Faro

João Pedro Freitas  
Apartado 3328 EC Junqueira  
1301-904 Lisboa

Joaquim Amado  
R. Joaquim Silva Torres, 267  
4470 Vermoim - Maia

Joaquim Cabrita  
Casa da Amendoeira -  
Bordeira  
8005-423 St.ª Bárbara de Nexe -  
Faro

Joaquim Santos Rocha  
Travessa da Barrosa nº 225 -  
7º C  
4400-042 Vila Nova de Gaia

Jorge Cardoso  
R. Alice Ogando, 8  
2780-001 Oeiras

Jorge Luis Dominguez  
Praceta Paulo VI, 36 3 TB -  
Urgezes  
4810-508 Guimarães

Jorge Olim Marote  
Ladeira do Moinho nº 4 -  
São Martinho  
9000-140 Funchal

Jorge Sousa Pinto  
R. Ladislau Patrício, nº 8 - 12º D  
1750-136 Lisboa

Jorge Torgal Garcia  
Estrada do Lumiar, 13 - Bloco 8 -  
2ºDto  
1600 Lisboa

José Almeida Gonçalves  
R. Almeida Garret, 21  
2000-773 Vale de Santarém

José Batista Rodrigues  
R. S. Joao 22 - Repezes  
3500 Viseu

José Bívar Weinholtz  
Av. António Augusto Aguiar, 9 -  
5ºD  
1050 Lisboa

José Campos Lopes  
R. Padre António Andrade, 31  
1400-262 Lisboa

José Carlos Cardoso  
R. S. Francisco Assis, 14 - 2.º C  
Cova de Iria  
2495-432 Fátima

José Carlos Couto  
R. das Vilhenas, 7  
4900 Areosa - Viana do Castelo

José Carlos Faria Fernandes  
R. Luis Barroso, n.º 112 - 1.º A  
4760-153 Vila Nova de Famalicão

José Carlos Jesus  
R. do Vero, 44  
Paço-Esgueira - 3800 Aveiro

José Cirne de Castro  
R. Mariano Pina, 13 - 3ºD  
1500-442 Lisboa

José de Matos  
R. Eng.º Lino Rodrigues, 14 -  
3º F Dto  
3500 Viseu

José Dolores  
R. Dionísio Saraiva, 7B - 2  
2080-104 Almeirim

José Gil  
Urb. Encosta do Castelo, Lote 6  
6000-776 Castelo Branco

José Labareda  
R. Prof. Prado Coelho, nº 13 - 1ºDto  
- Alto Faia  
1600-651 Lisboa

José Lima Duque  
Av. Almirante Reis, 162 - 1º  
1000-053 Lisboa

José Madureira de Sousa  
R. Castro Alves, 3 - 4º Dto  
2780-217 Oeiras

José Manuel Bastos  
R. Padre Pombo, 125  
4590 Paços de Ferreira

José Manuel Prates  
Av. Guerra Junqueiro, 18 -  
1º Dto  
1000-167 Lisboa

José Matildes  
Alameda Alto da Barra, 34 -  
2º Dto. Rect.  
2780-179 Oeiras

José Mesquita Guimarães  
R. Gondarém, 691  
4150-378 Porto

José Pedro Reis  
Urb. Quinta da Romeira,  
R. Carlos Paredes n.º 8 - 3.º Dto  
3030-783 Coimbra

# Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

José Trindade Constante  
R. 1º de Maio, 9B  
Serra da Boa Viagem  
3080-348 Figueira da Foz

Joselda Pires  
R. General Leman, 5 - 2º Dto  
1600 Lisboa

Juan Ocaña  
R. da Vinha, n.º 25 - 2.º Esq  
1200-475 Lisboa

Judite L. Pereira  
R. Sousa Martins nº 8, 3º A  
1050-218 Lisboa

Judite Quirin  
Praça dos Descobrimentos, nº 31 -  
3º Dto.  
Alto das Vinhas Grandes  
2870-091 Montijo

Júlia Cabrita  
R. Virgínia Vitorino, 10 - 9º Dto  
1600 Lisboa

Júlia Vide  
R. Diogo de Silves, 142 - 5º  
4400-628 Vila Nova de Gaia

Juliana Batista  
R. Pinheiro Chagas nº 50, 3º B  
1050-179-Lisboa

Laurentina Marques  
R. General Humberto Delgado,  
181-A - 4º Esq  
4450-701 Leça da Palmeira

Leonor Castendo Ramos  
R. Verde Pinho, Lt1 - 3.º Dto  
3030-024 Coimbra

Leonor Girão  
R. Castro Soromenho, nº 8 -  
r/c Esq.  
2795-055 Linda-a-Velha

Leonor N. Lopes  
R. Lucília Simões, n.º 5 R/ch Dto  
1500-385 Lisboa

Lourdes N. Ferreira  
Urbanização Clube do Vau, nº 13 -  
Praia do Vau  
8500 Portimão

Lourdes Sousa  
Av. 25 de Abril , n.º 12 - 6º C - Urb.  
Jardim da Radial  
2620-186 Ramada

Lucília Gonçalves  
R. Aquilino Ribeiro, 34 - 9.º A  
2790-027 Carnaxide

Luís Camacho de Freitas  
R. Levada do Cavallo, 21 K5,  
B2-3.º P  
9000-174 Funchal

Luís Garcia e Silva  
Casa de Madeira - Casal da Serra -  
Sobreiro  
2640-422 Mafra

Luis Gil  
R. Alves Redol 1- 2.º E  
1000-029 Lisboa

Luis Monteiro Rodrigues  
R. Amélia Rey Colaço, 14 -  
2º Dto.  
2685-184 Portela LRS

Luis Soares de Almeida  
R. Jorge Castilho 2 - 3º Dto.  
1900-272 Lisboa

Luis Taveira  
R. da Angra, 363 - 1º  
4150-028 Porto

Luis Uva  
Av. Visconde Valmor, n.º 1-A  
8.º B  
1000-289 Lisboa

Luisa Caldas Lopes  
R. Manuel Marques, 2 - 10º C  
1750-171 Lisboa

Luíz Leite  
Calçada da Ajuda, 82 - 1º  
1300-015 Lisboa

Lurdes Costa Ferreira  
Av. Miguel Torga, 25 Edf A  
8.º A  
1070-183 Lisboa

M.ª Alexandra Chaveiro  
R. António Quadros, nº 1, 9º A  
1600-875 Lisboa

M.ª Antónia Barros  
R. Teófilo Braga, nº 124 - 1º  
4435-461 Rio Tinto

M.ª Antónia Cardoso  
Av. David Mourão Ferreira, Bloco B,  
28 - 3.º B  
1750-000 Lisboa

M.ª Augusta Fugas  
R. Padre Abílio Leite Sampaio, 680,  
Casa 23  
4475-203 Gondim - Maia

M.ª dos Anjos Cabeças  
R. da Bica do Sapato, 44 -  
3º Esq.  
1100-069 Lisboa

M.ª Eduarda Ferreira  
Av. do Parque, 375 - 2.º Esq  
4100-376 Porto

M.ª Eugénia Bacelar  
Praça dos Pescadores, 21 -  
3º Dto  
4450-222 Matosinhos

M.ª Goreti Catorze  
R. Elias Garcia, 253 - 3º Dto  
2700-320 Amadora

M.ª Isabel Carvalho  
Av. Grão Vasco, 47 - R/c Dto  
1500-336 Lisboa

M.ª João Filipe da Silva  
R. do Sobreiro, Lote 7 -  
Alto do Vale  
2000-770 Vale de Santarém

M.ª João Leiria Pires  
R. Nova - Casa Nova  
2665 Vila Franca do Rosário

M.ª João Machado

M.ª João Paiva Lopes  
R. Sousa Martins 7 - 3º Esq.  
1050-217 Lisboa

M.ª Lurdes Lobo  
R. Alves Redol, 15 - 2º Esq  
1000-030 Lisboa

M.ª Manuel Costa  
Sem morada actualizada



# Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

M.<sup>ª</sup> Rosário Moura  
Av. das Nações Unidas n.º1, 8.ºA  
1600 Lisboa

M.<sup>ª</sup> Fernanda Sachse  
R. Nelson Barros, 13 - 2.º Dto  
1900-354 Lisboa

M.<sup>ª</sup> Natividade Rocha  
R. Egas Moniz, 961 - Lote 4  
4405-871 Vila Nova de Gaia

M.<sup>ª</sup> Ruth Barrosa  
R. António Borges, 180 -  
4.º D Traz.  
4200-073 Porto

M.<sup>ª</sup>. Alexandra Feijóo  
Villa Restelo - Qta Sto António  
R. Sam Levy Bloco D - 2.º Esq  
1400-351 Lisboa

M.<sup>ª</sup>. Fernanda Bahia  
R. Agra do Amial, 129 4.º Dtº  
4200-022 Porto

Madalena Sanches  
Lugar de Beire, n.º 795 -  
Burgães  
4780-133 Santo Tirso

Manuel António Campos  
Av. Repatriamento dos Poveiros,  
n.º 28A - 11.º C  
4490-404 Póvoa de Varzim

Manuel António Marques  
Gomes  
R. dos Lusíadas, 64 - 1.ºD  
1300 Lisboa

Manuel Calixto  
R. das Silveiras, n.º 32 -  
Sassoeiros  
2775-632 Carcavelos

Manuel Campos Magalhães  
R. dos Pinheiros, Lote 3 - Bloco B -  
2.º Dto.  
Costa da Guia  
2750-606 Cascais

Manuel Dias  
Anatomia Patológica Maternidade  
Júlio Dinis  
4100 Porto

Manuel Fidalgo Pereira  
R. Adriano Correia de Oliveira,  
118  
2830-232 Quinta da Lomba -  
Barreiro

Manuel Guerreiro Murta  
Av. António Rodrigues Manito, 72 -  
2.º Dto  
2900 Setúbal

Manuel Luís Castro Ribeiro  
R. de S. Dinis, 699 - 1.º  
4250-438 Porto

Manuel Martins  
R. de Campolide, 24 - 8.º Dto  
1070 Lisboa

Manuel Matos Almeida  
R. Artilharia 1, n.º 103, 4.º  
1070-012 Lisboa

Manuel Sacramento Marques  
R. Luis Oliveira Guimarães, n.º 3 -  
3.º Esq.  
1750-172 Lisboa

Manuel Sereijo Silva  
R. Alexandre Conceição, 44  
3830-109 Ilhavo

Manuela Aguiar  
R. Maria Veleda, 3 - 4.º A  
1500-441 Lisboa

Manuela Capitão-Mor  
R. Nova Mercadores, 03.09.04  
3.º A  
1990-175 Lisboa

Manuela Cochito  
Azinhaga das Galhardas n.º 17,  
bloco A 13.º A  
1600-097 Lisboa

Manuela de Sousa Lima  
R. Soares de Passos, 12 - 2.º  
1300-537 Lisboa

Manuela Figueiredo  
Alameda António Sérgio, 9 -  
3.º Dto  
1700 Lisboa

Manuela Loureiro  
Urbanização Qt.ª de Santo António,  
Lote C 20 - 2.º E  
8600 Lagos

Manuela Oliveira  
R. Alexandre Herculano, n.º 188  
3510-033 Viseu

Manuela Paçô  
R. Ten. Cor. Ribeiro dos Reis, 14 -  
7.º Dto  
1500-588 Lisboa

Manuela Pecegueiro  
R. Domingos Sequeira, n.º 41 -  
2.º Esq.  
1350-199 Lisboa

Manuela Rocha  
R. João Nascimento Costa, 1 -  
3.º D  
1900 Lisboa

Manuela Selores  
R. Dr. Nunes da Ponte, 108 - 2.º  
4150 Porto

Márcia Ferreira  
Trav. Aldeia Nova, n.º 57  
4475-006 Barca. Maia

Margarida Anes  
Condom. Villa Amélia - Bloco G,  
R/ch Dto - Cabanas  
2950 - 805 Quinta do Anjo

Margarida Barros  
R. de Belém, n.º 474  
4350-068 Porto

Margarida Cordeiro  
R. Feliciano Castilho, Lote 5 -  
6.º A  
3030-325 Coimbra

Margarida Dias  
Av. Almirante Gago Coutinho, 59 -  
4 dto.  
1700-027 Lisboa

Margarida Gonçalo  
R. Infanta D. Maria, n.º 30 A  
3.º D  
3030-330 Coimbra

Margarida Rafael  
Urbanização 3 Castelos.  
R. Mira Serra, n.º 10 - r/c Fte.  
2710-439 Sintra

# Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Maria Bernardete Monteiro  
R. Prof. Bento de Jesus Caraça, 11 -  
4ºC  
4200-130 Porto

Maria da Luz Duarte  
R. Padre Luís Portela, 27 - 3º Dto  
4700-237 Braga

Maria de São José Marques  
R. Afonso Gaio, nº5  
2490-511 Ourém

Maria Del Mar Garrido Solana  
Higino Anglés n.º 4 - 4- 1.º  
43001 Tarragona

Maria Del Rosário Santos  
R. Eng. Rocha e Melo, 130  
4410-425 Praia da Granja

Maria do Carmo Carvalho  
Av. Dos Plátanos, Lote 58, 3º B  
2775-352 Parede

Maria Inês Coutinho  
R. do Casal Velho, nº 44  
4780-520 Santo Tirso

Maria João Cruz  
R. da Arroteia n.º 324, B223  
4425-622 Pedrouços-Maia

Maria João Peres  
R. Da Serrinha, Vila Serrinha,  
Vivenda S  
2950-288 Palmela

Maria João Rodrigo  
R. dos Moinhos, nº 4  
2665-419 Vila Franca do Rosário

Maria José Borrego  
Ed. Planície, Bl. A, 3º Dto., R.  
Noel  
2600-218 Vila Franca de Xira

Maria José Perotti  
Estrada Papanata n.º 278 - 3.º T  
4900-470 Viana do Castelo

Maria Manuel Brites  
R. António José de Almeida, 30  
3000 Coimbra

Maria Margarida Apetato  
R. Cidade Nova Lisboa, 59  
1800-107 Lisboa

Maria Miguel Canelas  
R. General Humberto Delgado,  
n.º 408 - 2.º A  
3030-327 Coimbra

Maria Raquel Vieira  
Al.da Quinta de Santo António nº5,  
núcleo 3 - 2º Esq.  
1600-675 Lisboa

Maria Victoria Guiote  
Av. Adelino Amaro da Costa, Lote 3,  
3ºC  
Leiria

Mariana de Almeida Cravo  
Av. Oscar Monteiro Torres, nº 14,  
3º dto.  
1000-219 Lisboa

Marília Rodrigues Silva  
R. Qta do Alto, 38  
2760-099 Caxias

Mário Godinho  
R. 5 de Julho 67  
2775-044 Parede

Marisa André  
R. Manuelzinho D'Arcolena, 31  
1400-241 Lisboa

Marta Pereira  
2º Travessa do Lavareto, 18  
9050-166 Funchal

Marta Pereira  
Praceta Eduardo Soares,  
122/126  
4100-220 Porto

Marta Teixeira  
R. Dr. Francisco Sá carneiro, n.º 55 -  
4.º Andar  
4460-676 Leça da Palmeira

Martinha Henrique  
R. Primavera, nº 2  
2445- 593 Moita

Maurício Dias  
Av. Madame Currie, 16 - 3ºD  
1070-167 Lisboa

Mercedes Born  
Holzweg, 104  
D-67098 Bad Duerkheim

Miguel Duarte Reis  
R. do Mercado, nº 15  
1800-271 Lisboa

Miguel Horta  
Av. Fernão Magalhães, 1326, 5º  
Andar  
4300 Porto

Miguel Peres Correia  
R. Fernando Namora, 36 -  
10º F  
1600-453 Lisboa

Miguel Pinto Gouveia  
R. Miguel Torga, nº 50 - 6º C  
3030-165 Coimbra

Miguel Trincheiras  
R. Aniceto do Rosário, 20  
2750-098 Cascais

Mónica Caetano  
R. do Seixal 98, Hab. 2.1  
4000 PORTO

Moonira Hatia  
R. Amélia Rey Colaço, nº 38,  
6º Fte  
2795-146 Carnaxide

Nair Pontes Lomba  
R. Jerónimo Mendonça, 274 -  
1ºDto  
4200 Porto

Neide Pereira  
R. de Angola, n.º 74 - 1.º D  
3030-Coimbra

Nélia Cunha  
Av. Da República, nº22 - 4º Esq.  
1050-192 Lisboa

Nélia Martins  
Av. 22 de Dezembro, nº 25 G 10º  
2900-670 Setúbal

Nelson Viegas  
Av. Afonso de Albuquerque, 187  
2825 Costa da Caparica

Nisa Freitas  
R. da Restauração, 99 E -  
4º Dto A  
4435-358 Rio Tinto

# Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Nuno Borges Vaz  
Av. Edmundo Lima Basto, nº17 -  
8º A  
2790-484 Carnaxide

Nuno Menezes  
R. Dr. Manuel Rodrigues de Abreu,  
38  
4710-385 Braga

Octávio Barreto Costa  
R. Conselheiro Veloso da Cruz,  
nº 887 - 5º E  
4400-096 Vila Nova de Gaia

Ofélia Morais  
R. do Lugarinho, 303  
4250-268 Porto

Olga Ferreira  
R. Santo António, 16  
4445-199 Alfena

Olga Ferreira  
R. António Cândido Pinto, n.º 34 -  
4.º Dto  
4715-400 Braga

Olívia Bordalo e Sá  
R. Tomás da Fonseca 26, Edif. 9 -  
6º Dto.  
1600-256 Lisboa

Orlando Martins  
Av. Afonso Costa, 20,gal/dir.  
1900-036 Lisboa

Oscar Tellechea  
R. Fonte do Frade - Fala  
3040-167 Coimbra

Oswaldo Correia  
R. do Ribeirinho 301  
4150-635 Porto

Patrícia Santos  
R. Padre José Joaquim Rebelo, nº 8,  
1º Dtº  
9500-000 Ponta Delgada

Paula Guerra  
R. General José Celestino Silva, nº 8  
- 12º Dto  
1500-309 Lisboa

Paula Maio  
R. Um à R. Direita de palma, n.º 8 -  
6.º A  
1600 Lisboa

Paulo Ferreira  
Largo de São Sebastião da Pedreira,  
nº 9 - 4º C  
1050-205 Lisboa

Paulo Lamarão  
Largo Frei Luís de Sousa nº 4  
1700-205 Lisboa

Paulo Leal Filipe  
Estrada de Benfica, 707 -  
7º Dto.  
1500-088 Lisboa

Paulo Morais  
R. Central de Gião, 948  
4600-551 Candemil - Amarante

Paulo Santos  
R. Naulila 270  
4200-412 Porto

Paulo Varela  
R. Coronel Almeida Valente,  
198  
4200-030 Porto

Pedro Andrade  
Ladeira de Chão do Bispo, Lt 1  
3030-159 Coimbra

Pedro Cachão  
R. Prof. Reinaldo dos Santos, 4 -  
8º D  
1500-504 Lisboa

Pedro de Sousa Viegas  
Horta das Figuras - LT 31 Bloco F,  
6.º Esq  
8005328 Faro

Pedro Masson  
Quinta da Loureira  
3060-030 Ançã

Pedro Mendes Bastos  
R. Andrade, 28, 1º andar  
1170-016 Lisboa

Pedro Ponte  
R. Actor Taborda n.º 38, 4ºDtº  
1000-008 Lisboa

Pedro Serrano  
R. Joly Braga Santos, Lote L  
6.º Dto  
1600-123 Lisboa

Pedro Torres  
Aldeamento das Encostas, nº 9  
Quinta das Encostas, 9  
2775-765 Carcavelos

Pedro Vale Fernandes  
R. Luís Picana, nº 6, 8B  
1750-101 Lisboa

Pedro Vasconcelos  
Av. Forças Armadas n.º 109 -  
3.º Dto  
1600-078 Lisboa

Purificacón Oñate  
R. de Santa Iria Lote 1 - 2º Esq.  
5000-446 Vila Real

Raquel Cardoso  
R. São Teotónio, Lote 11 -  
5º Dto.  
3000-377 Coimbra

Raquel Maria Silva  
R. Prof. Francisco Gentil, 8 - 2ºD  
1600-624 Lisboa

Raquel Marques Santos  
Av. Guerra Junqueiro, 3 - 3º Dto  
1000-166 Lisboa

Ricardo Coelho  
R. Dom Francisco de Almeida,  
nº 59  
1400-117 Santa Maria de Belém,  
Lisboa

Ricardo Vieira  
R. General Humberto Delgado, 408  
- 2º A  
3030-327 Coimbra

Rita Cabral  
Urb. Colina Verde, lote 56 -  
4.º Dto  
3510-202 Viseu

Rita Guedes  
R. Damião de Góis, n.º 470 -  
1.º E  
4050-224 Porto

Rita Teixeira de Castro  
R. Bartolomeu Dias, 1  
2780-811 Oeiras

# Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Rodrigo Carvalho  
R. José Ferrão Castelo Branco nº 11  
- 1.º A  
2770-098 Paço d'Arcos

Rosa Ferreira  
Av. Da Escola, 3 - Quinta das  
Leiras  
1740-183 Curvos - Esposende

Rosa Madureira  
R. Prof. Barahona Fernandes, 6  
1750-299 Lisboa

Rosa Mascarenhas  
R. da Liberdade, 53, 1.º  
3080-168 S. Julião - Figueira da  
Foz

Rosa Velho  
R. das Azenhas de Baixo, 74 -  
Sta. Joana  
3800 Aveiro

Rubina Alves  
Estrada Monumental, 364 -  
3.º F  
9000-100 Funchal

Rui Bajanca  
R. Ten. Cor. Ribeiro dos Reis, 8 -  
8.º Dto  
1500-588 Lisboa

Rui Braga Themido  
Praçeta do Poder Local, nº 8 -  
6.º Esq  
1675-155 Pontinha

Rui Mendonça  
R. D. Afonso Henriques, 901 E  
2765-572 Estoril

Rui Oliveira Soares  
R. Prof. Alfredo Sousa, Lote H 1 -  
1.º Dto  
1600-188 Lisboa

Rui Ribeiro  
Av. 9 de Abril, 100 - 1.º  
7100-500 Estremoz

Rui Severo Coelho  
R. Joaquim de Almeida, 144  
2780 Montijo

Rui Silva Marcos  
R. do Lagar, Lote 12 - Quinta da  
Ponte, Subserra  
2600-843 S. João dos Montes

Rui Tavares Bello  
R. D. Francisco de Almeida, 23  
2750-163 Cascais

Sandra Medeiros  
R. Dr Hugo Moreira, 4-8.º  
Esquerdo  
9500 Ponta Delgada

Sandrina Carvalho  
R. da Boavista, nº 351, 5-1  
4030-150 Porto

Sara Campos  
R. Arnaldo Ferreira Lote 4 - Bloco 2  
- r/chão B  
1750-413 Lisboa

Sara Lestre  
R. António Quadros, 3 - 8.º Dto  
1600-875 Lisboa

Sara Turpin  
R. Lauriano de Oliveira, nº 54 -  
3.º Dto  
1885-050 Moscavide

Saudade Gonçalves  
Praceta Fausto Correia, nº 8 -  
2.º D  
3000-253 Coimbra

Serafim Aguiar  
R. Alfredo Cunha, 225 - 2.º E  
4450-023 Matosinhos

Sérgio Ferreira Cabrita  
R. Lúcio de Azevedo, nº 12 -  
9.º D  
1600-148 Lisboa

Sérgio Seara Alves  
R. Dr. Eduardo Lima Carneiro,  
1387  
4780-300 Lama/Santo Tirso

Silvino M.Fidalgo Verde  
R. D. Filipa de Vilhena, 4 - 1.ºEsq  
1000-135 Lisboa

Sofia Magina  
R. Roberto Ivens 1336 - 9, 1  
4450-251 Matosinhos

Sónia Coelho  
Av. dos Lusíadas, 22, R/C, Forca  
3800-006 Aveiro

Sónia Fernandes  
R. Joaquim Rocha Cabral, nº 16 -  
4B  
1600-086 Lisboa

Sónia Pimentel  
Av. Columbano Bordalo Pinheiro,  
73, 4.º Esq.  
1070-061 Lisboa

Soter Ramos  
R. Manuel Bandeira, 117,  
6.º H. 61  
4150-478 Porto

Sunita Dessai  
Hosp. Reynaldo dos Santos - Serv.  
Dermat.  
R. Doutor Luís C. Per  
2600-077 V. Franca de Xira

Susana Brás  
Av. 25 de Abril, nº 27  
2580-161 Bairro, Alenquer

Susana Machado  
R. Marechal Saldanha, 58 -  
4.º Esq.  
4150-650 Porto

Susana Vilaça  
R. Artes Gráficas nº 177 , 3.8  
4100-092 Porto

Susete Correia  
R. Lucio de Azevedo, 17 -  
4.º Esq.  
1600-145 Lisboa

Teresa Estanislau Correia  
Av. Estados Unidos da América, 80 -  
7.º Dtº  
1700 Lisboa

Teresa Lopes Fiadeiro  
R. Júlio Dinis, 8 - 5.ºEsq  
2685-215 Portela de Sacavém

Teresa Marques Pereira  
R. Padre Vitorino Sousa Alves,  
nº 7  
4715-398 Braga



## Lista de Nomes e Moradas dos Membros da SPDV

Teresa Martine Baudrier Silva  
Praceta João Augusto Ribeiro, n.º 20,  
Habitação C - 7  
4100 Porto

Teresa Pinto de Almeida  
R. Calouste Gulbenkian, n.º 169,  
10.3  
4050 -145 Porto

Tiago Esteves  
R. Jorge Colaço, n.º 35 -  
4.º Dto  
1700-252 Lisboa

Tiago Mestre  
Av. António Enes n.º 29 - 6.º C  
2745-068 Queluz

Tiago Torres  
R. João Grave, n.º 50, 3.º Dto  
4150-427 Porto

Valdemar Porto  
R. Padre Anchieta, n.º 12 - B  
Tercena  
2730-131 Barcarena

Vanda Oliveira  
Av. Nossa Senhora do Rosário,  
1212  
2750-178 Cascais

Vasco Ferreira  
R. Prof. Henrique Vilhena, n.º 4,  
6.º Dtº  
1600-622 Telheiras

Vasco Macias  
R. Gil Vicente, n.º 32 - 2º Esq  
1300-279 Lisboa

Vasco Sousa Coutinho  
R. Miguel Franco Lavrador, 12A  
Ermegeira  
2565-433 Maxial

Vera Monteiro Torres  
R. das Amoreiras, n.º 78 -  
8.º Andar  
1250-024 Lisboa

Vera Teixeira  
R. Mário Cunha, n.º 88  
4935-468 Mazarefes- V. Castelo

Virgílio da Costa  
R. de São Mamede 45 -  
3º Dto Frt B  
4435 Rio Tinto

Vitor Neto  
Sítio do Pé do Cerro, 263 - A  
8005-512 Sta. Bárbara de Nexe

Vitor Quintela  
Av. Maria Auxiliadora, 586  
4900-816 Areosa - Viana do  
Castelo

Wilhelm Oswald  
R. Passeio Alegre, 822 - 1º  
4150-574 Porto

Xavier da Cunha  
Av. Bombeiros Voluntários, 42 -  
2º Frt.  
1495-020 Algés

## ÍNDICE DE ASSUNTOS

	Nº Página
Abacavir (DR(E)SS ao) Confirmado por Testes Epicutâneos .....	411
Acidente Provocado por Espículas de Ouriço-do-mar Preto ( <i>Echinometra lucunter</i> ) nos Pés e Mãos .....	121
Ácido Tricloroacético (Aplicação de) no Tratamento de Úlcera Crónica .....	277
Acne Vulgaris (Cicatrizes de) – Revisão de Tratamentos .....	505
Actínicas (Estratégias Terapêuticas para o Tratamento de Queratoses) – Uma Revisão .....	75
Aditivos Alimentares Comuns aos Cosméticos – Importância Clínica .....	63
Alergia a Proteínas de Leite de Vaca em Idade Pediátrica – Abordagem Diagnóstica e Terapêutica .....	23
Alimentares (Aditivos) Comuns aos Cosméticos – Importância Clínica .....	63
Alopecia Triangular Temporal (Tricoscopia – Uma Ferramenta Útil no Diagnóstico da) .....	357
Angioedema (Paraganglioma e) .....	241
Angiomatoso (Hamartoma) Écrino .....	383
Angiossarcoma Cutâneo Radioinduzido da Mama – Análise de 12 Anos de um Serviço de Radioterapia .....	341
Angiossarcoma da Mama após Radioterapia .....	593
Anovulatório Oral (Dermatite Herpetiforme com Exacerbação Clínica após Interrupção do uso de) .....	277
Assuntos (Índice de) .....	617
Atópico (Terapêutica Biológica no Eczema) .....	87
Autoimunes (Líquen Plano Pilar – Relato de um Caso Associado a Doenças) .....	395
Autores (Índice de) .....	623
Biológica (Terapêutica) no Eczema Atópico .....	87
Bowen Pigmentada (Doença de) Mimetizando Melanoma – Clínica e Dermatoscopicamente .....	113
Calcifilaxia Urémica sob o efeito do Calcimimético Cinacalcet .....	559
Calcinose Cutis, Insuficiência Renal e Heparinas de Baixo Peso Molecular Contendo Cálcio .....	565
Carcinoma Ductal Écrino .....	599
Causa (Uma) Atípica de Líquen Plano .....	237
Células de Langerhans (Histiocitose de) .....	227
Centro Folicular (Linfoma de) Cutâneo Primário – Uma Entidade a Considerar .....	587
Cianose e Púrpura nos Quirodáctilos – Fundamentos do Diagnóstico Diferencial, a propósito de um caso .....	569
Cicatrizes de Acne Vulgaris – Revisão de Tratamentos .....	505
Cirurgia de Ambulatório (Dez Anos de) em Dermatologia no Hospital de Braga .....	195
Cirurgia Videolaparoscópica e Infecção Cutânea por Micobactérias de Crescimento Rápido (MCR) - Uma Associação mais que Fortuita .....	265
Colite Ulcerosa (Dermatose Bolhosa IgA Linear em Doente com) – Uma Associação Rara mas Estabelecida .....	573
Comissurotomia (Microstomia Iatrogénica – Correção por) e Retalhos Mucosos Romboidais .....	531
Compostos (Importância da Dermatoscopia no Diagnóstico de Tumores) – Um Caso Clínico .....	109
Cosméticos (Aditivos Alimentares Comuns aos) – Importância Clínica .....	63
Couro Cabeludo (Tinhas do) – Estudo Retrospectivo de 5 anos (2008-2012) no Hospital Santo António dos Capuchos .....	333
Dermatite de Contacto Alérgica Profissional ao Mercaptobenzotiazol .....	541
Dermatite Herpetiforme com Exacerbação Clínica após Interrupção do uso de Anovulatório Oral .....	219
Dermatite Herpetiforme em Idade Pediátrica – Um Diagnóstico a Ter em Conta .....	371

# Índice - Volume 72 (2014)

Dermatofibrossarcoma <i>Protuberans</i> em Idade Pediátrica .....	377
Dermatoscopia ( <i>Importância da</i> ) no Diagnóstico de Tumores Compostos – Um Caso Clínico .....	109
Dermatoscopia ( <i>Morfologia e Padrões Vasculares em</i> ) – Parte I. Princípios Básicos .....	183
Dermatoscopia ( <i>Morfologia e Padrões Vasculares em</i> ) – Parte II. Prática Clínica .....	307
Dermatologicamente ( <i>Doença de Bowen Pigmentada Mimetizando Melanoma – Clínica e</i> ) .....	113
Dermatose Bolhosa IgA Linear em Doente com Colite Ulcerosa – Uma Associação Rara mas Estabelecida .....	573
Dez Anos de Cirurgia de Ambulatório em Dermatologia no Hospital de Braga .....	195
Diagnóstico Pré-natal ( <i>Recém-nascido com Epidermólise Bolhosa Juncional não-Herlitz – A Importância do</i> ) .....	553
Doença de Bowen Pigmentada Mimetizando Melanoma – Clínica e Dermatologicamente .....	113
Doença de Hansen ( <i>Incapacidade Funcional na</i> ) – Estudo Retrospectivo, Descritivo e Analítico de 243 Doentes Tratados antes e depois da Terapêutica da OMS .....	325
Doenças Autoimunes ( <i>Líquen Plano Pilar – Relato de um Caso Associado a</i> ) .....	395
DR(E)SS ao Abacavir Confirmado por Testes Epicutâneos .....	411
<i>Echinometra lucunte</i> ( <i>Acidente Provocado por Espículas de Ouriço-do-mar Preto nos Pés e Mãos</i> ) .....	121
Écrino ( <i>Carcinoma Ductal</i> ) .....	599
Écrino ( <i>Hamartoma Angiomatoso</i> ) .....	383
Eczema Atópico ( <i>Terapêutica Biológica no</i> ) .....	87
Eczema das Pálpebras – Estudo Retrospectivo de 5 anos (2009-2013) .....	547
Eficácia do Tratamento com Omalizumab na Urticária Crônica Espontânea Resistente à Terapêutica Habitual Combinada .....	271
Eficácia e Segurança de Mebutato de Ingenol no Tratamento da Queratose Actínica - Revisão Sistemática e Meta-análise .....	481
Elastólise da Derme Papilar semelhante a Pseudoxantoma Elástico - Uma Entidade Sub-diagnosticada .....	223
Emagrecimento ( <i>Manipulados para</i> ) – Potenciais causadores de Síndrome de <i>Lyell</i> .....	147
Epidermólise Bolhosa Juncional não-Herlitz ( <i>Recém-nascido com</i> ) – A Importância do Diagnóstico Pré-natal .....	553
Esclerodermia Localizada associada a Livedo Racemoso – Relato de Caso .....	139
Estratégias Terapêuticas para o Tratamento de Queratoses Actínicas – Uma Revisão .....	75
Fenómeno Prozona em Paciente HIV Negativo .....	259
Gangrenoso ( <i>Pioderma</i> ) em Associação a Hidrosadenite Supurativa – Uma Associação Rara mas Bem Definida .	401
Geral ( <i>Índice</i> ) .....	628
Glômico ( <i>Tumor</i> ) no Hálux com Verruga Vulgar Associada .....	247
Graham-Little-Piccardi-Lassueur ( <i>Síndrome de</i> ) .....	233
Hálux ( <i>Tumor Glômico no</i> ) com Verruga Vulgar Associada .....	247
Hamartoma Angiomatoso Écrino .....	383
Hanseníase Tratada como Lúpus – Relato de caso. A Importância do Diagnóstico Diferencial de Hanseníase num País Endêmico .....	153
Hemangiomas da Infância ( <i>Propranolol como Tratamento de Primeira Linha dos</i> ) .....	101
Herpes Zoster e Associação com Doença Oculta – Neoplasia e VIH .....	347
Herpéticas ( <i>Ulcerações Genitais</i> ) Recalcitrantes Tratadas com Imiquimod Associado ao Valaciclovir .....	535
Herpetiforme ( <i>Dermatite</i> ) com Exacerbação Clínica após Interrupção do uso de Anovulatório Oral .....	219
Herpetiforme ( <i>Dermatite</i> ) em Idade Pediátrica – Um Diagnóstico a Ter em Conta .....	371
Hidrosadenite Supurativa ( <i>Pioderma Gangrenoso em Associação a</i> ) – Uma Associação Rara mas Bem Definida ..	401
Histiocitose de Células de Langerhans .....	227
HIV Negativo ( <i>Fenómeno Prozona em Paciente</i> ) .....	259

# Índice - Volume 72 (2014)

Homens que têm Sexo com Homens ( <i>Infecções Sexualmente Transmissíveis em</i> ) .....	201
Hospital de Braga ( <i>Dez Anos de Cirurgia de Ambulatório em Dermatologia no</i> ) .....	195
Hospital Santo António dos Capuchos ( <i>Tinhas do Couro Cabeludo – Estudo Retrospectivo de 5 anos: 2008-2012, no</i> ) .....	333
Iatrogénica ( <i>Microstomia</i> ) – Correção por Comissurotomia e Retalhos Mucosos Romboidais .....	531
Identificação de Pedículo(s) no Tratamento de Quisto Mucoso Digital .....	365
IgA Linear ( <i>Dermatose Bolhosa</i> ) em Doente com Colite Ulcerosa – Uma Associação Rara mas Estabelecida .....	573
IL-17 – Um Novo Alvo Terapêutico na Psoríase .....	423
Imiquimod ( <i>Ulcerações Genitais Herpéticas Recalcitrantes Tratadas com</i> ) Associado ao Valaciclovir .....	535
Importância da Dermatoscopia no Diagnóstico de Tumores Compostos – Um Caso Clínico .....	109
Imunocomprometido ( <i>Infecção Cutânea por Scedosporium Apiospermum num Doente</i> ) Tratado Eficazmente com Voriconazol .....	579
Incapacidade Funcional na Doença de Hansen – Estudo Retrospectivo, Descritivo e Analítico de 243 Doentes Tratados antes e depois da Terapêutica da OMS .....	325
Índice – Volume 72 (2014) .....	617
Índice de Assuntos .....	617
Índice de Autores .....	623
Índice Geral .....	628
Infância ( <i>Lesões Purpúricas na</i> ) .....	417
Infância ( <i>Propranolol como Tratamento de Primeira Linha dos Hemangiomas da</i> ) .....	101
Infecção Cutânea ( <i>Cirurgia Videolaparoscópica e</i> ) por Micobactérias de Crescimento Rápido (MCR) - Uma Associação mais que Fortuita .....	265
Infecção Cutânea por <i>Onychocola Canadensis</i> – Relato de um Caso .....	583
Infecção Cutânea por <i>Scedosporium Apiospermum</i> num Doente Imunocomprometido Tratado Eficazmente com Voriconazol .....	579
Infecções Sexualmente Transmissíveis em Homens que têm Sexo com Homens .....	201
Isotretinoína ( <i>Pseudotumor Cerebral Associado ao Uso de</i> ) .....	407
Kaposi ( <i>Sarcoma de</i> ) - Revisão Clínico-Patológica .....	471
Langerhans ( <i>Histiocitose de Células de</i> ) .....	227
Larva <i>Migrans</i> Cutânea .....	421
Lesões Purpúricas na Infância .....	417
Linfoma de Centro Folicular Cutâneo Primário – Uma Entidade a Considerar .....	587
Líquen Plano ( <i>Uma Causa Atípica de</i> ) .....	237
Líquen Plano Pilar – Relato de um Caso Associado a Doenças Autoimunes .....	395
Lista de nomes e moradas dos membros da SPDV .....	605
Livedo Racemoso ( <i>Esclerodermia Localizada associada a</i> ) – Relato de Caso .....	139
Lúis Viegas ( <i>O Professor</i> ) – Uma Personalidade a Não Esquecer .....	35
Lúpus ( <i>Hanseníase Tratada como</i> ) – Relato de caso. A Importância do Diagnóstico Diferencial de Hanseníase num País Endêmico .....	153
Lúpus Eritematoso Cutâneo – Correlação Clínico-Patológica de Manifestações Cutâneas Específicas .....	493
Luz de Wood ( <i>Uso da</i> ) no Diagnóstico de Nevo Acrômico e Vitiligo .....	143
Lyell ( <i>Manipulados para Emagrecimento – Potenciais causadores de Síndrome de</i> ) .....	147
Mama ( <i>Angiossarcoma Cutâneo Radioinduzido da</i> ) – Análise de 12 Anos de um Serviço de Radioterapia .....	593
Mama ( <i>Angiossarcoma da</i> ) após Radioterapia .....	593



# Índice - Volume 72 (2014)

Manipulados para Emagrecimento – Potenciais causadores de Síndrome de Lyell .....	147
Mãos ( <i>Acidente Provocado por Espículas de Ouriço-do-mar Preto - Echinometra lucunter- nos Pés e</i> ) .....	121
Mãos ( <i>Nódulos Hiperqueratósicos nas</i> ) devido a Lesões Provocadas por Ouriços-do-mar .....	117
Mau Planeamento Cirúrgico ( <i>Solução de Recurso na Reconstrução da Pálpebra Inferior após</i> ) .....	361
Mebutato de Ingenol ( <i>Eficácia e Segurança de</i> ) no Tratamento da Queratose Actínica - Revisão Sistemática e Meta-análise .....	481
Melanoma ( <i>Doença de Bowen Pigmentada Mimetizando</i> ) – Clínica e Dermatoscopicamente .....	113
Melkersson-Rosenthal ( <i>Síndrome de</i> ) .....	391
Mercaptobenzotiazol ( <i>Dermatite de Contacto Alérgica Profissional ao</i> ) .....	541
Metastáticos ( <i>Plasmocitomas Cutâneos</i> ) .....	425
Micobactérias de Crescimento Rápido (MCR) ( <i>Cirurgia Videolaparoscópica e Infecção Cutânea por</i> ) - Uma Associação mais que Fortuita .....	265
Microstomia Iatrogénica – Correção por Comissurotomia e Retalhos Mucosos Romboidais .....	531
<i>Migrans (Larva) Cutânea</i> .....	421
Monopauquidermodactilia – Relato de Caso .....	131
Morfeia Zosteriforme .....	135
Morfologia e Padrões Vasculares em Dermatoscopia – Parte I. Princípios Básicos .....	183
Morfologia e Padrões Vasculares em Dermatoscopia – Parte II. Prática Clínica .....	307
Neurofibromatose Tipo 1 Segmentar ou em Mosaico – A Propósito de 2 Doentes .....	125
Nevo Acrômico ( <i>Uso da Luz de Wood no Diagnóstico de</i> ) e Vitiligo .....	143
Nódulos Hiperqueratósicos nas Mãos devido a Lesões Provocadas por Ouriços-do-mar .....	117
O Professor Luís Viegas – Uma Personalidade a Não Esquecer .....	35
Omalizumab ( <i>Eficácia do Tratamento com</i> ) na Urticária Crónica Espontânea Resistente à Terapêutica Habitual Combinada .....	271
<i>Onychocola Canadensis (Infecção Cutânea por)</i> – Relato de um Caso .....	583
Ouriço-do-mar Preto ( <i>Acidente Provocado por Espículas de Echinometra lucunter</i> ) nos Pés e Mãos .....	121
Ouriços-do-mar ( <i>Nódulos Hiperqueratósicos nas Mãos devido a Lesões Provocadas por</i> ) .....	117
Padrões Vasculares ( <i>Morfologia e</i> ) em Dermatoscopia – Parte I. Princípios Básicos .....	183
Padrões Vasculares ( <i>Morfologia e</i> ) em Dermatoscopia – Parte II. Prática Clínica .....	307
Pálpebra Inferior ( <i>Solução de Recurso na Reconstrução da</i> ) após Mau Planeamento Cirúrgico .....	361
Pálpebras ( <i>Eczema das</i> ) – Estudo Retrospectivo de 5 anos (2009-2013) .....	547
Pápula Eritematosa na Região do Sangradouro do Braço Direito .....	283
Paquidermodactilia – Dois Novos Casos .....	387
Paraganglioma e Angioedema .....	241
Pediátrica ( <i>Alergia a Proteínas de Leite de Vaca em Idade</i> ) – Abordagem Diagnóstica e Terapêutica .....	23
Pediátrica ( <i>Dermatite Herpetiforme em Idade</i> ) – Um Diagnóstico a Ter em Conta .....	371
Pediátrica ( <i>Dermatofibrossarcoma Protuberans em Idade</i> ) .....	377
Pediátrica ( <i>Tinha Corporis – Diagnóstico na Urgência</i> ) .....	159
Pedículo(s) ( <i>Identificação de</i> ) no Tratamento de Quisto Mucoso Digital .....	365
Pés ( <i>Acidente Provocado por Espículas de Ouriço-do-mar Preto -Echinometra lucunter - nos e Mãos</i> ) .....	121
Pigmentada ( <i>Doença de Bowen</i> ) Mimetizando Melanoma – Clínica e Dermatoscopicamente .....	113

Pioderma Gangrenoso em Associação a Hidrosadenite Supurativa – Uma Associação Rara mas Bem Definida ...	401
Plano ( <i>Uma Causa Atípica de Líquen</i> ) .....	237
Plano Pilar ( <i>Líquen</i> ) – Relato de um Caso Associado a Doenças Autoimunes .....	395
Plasmocitomas Cutâneos Metastáticos .....	425
Propranolol como Tratamento de Primeira Linha dos Hemangiomas da Infância .....	101
Proteínas de Leite de Vaca ( <i>Alergia a</i> ) em Idade Pediátrica – Abordagem Diagnóstica e Terapêutica .....	23
<i>Protuberans</i> ( <i>Dermatofibrossarcoma</i> ) em Idade Pediátrica .....	377
Prozona ( <i>Fenómeno</i> ) em Paciente HIV Negativo .....	259
Prurido Crônico .....	451
Pseudotumor Cerebral Associado ao Uso de Isotretinoína .....	407
Pseudoxantoma Elástico ( <i>Elastólise da Derme Papilar semelhante a</i> ) - Uma Entidade Sub-diagnosticada .....	223
Psoríase ( <i>IL-17 – Um Novo Alvo Terapêutico na</i> ) .....	423
Purpúricas ( <i>Lesões</i> ) na Infância .....	417
Queratose Actínica ( <i>Eficácia e Segurança de Mebutato de Ingenol no Tratamento da</i> ) - Revisão Sistemática e Meta-análise .....	481
Queratoses Actínicas ( <i>Estratégias Terapêuticas para o Tratamento de</i> ) – Uma Revisão .....	75
Quisto Mucoso Digital ( <i>Identificação de Pedículo(s) no Tratamento de</i> ) .....	365
Racemoso ( <i>Esclerodermia Localizada associada a Livedo</i> ) – Relato de Caso .....	139
Radioterapia ( <i>Angiossarcoma Cutâneo Radioinduzido da Mama – Análise de 12 Anos de um Serviço de</i> ) .....	341
Radioterapia ( <i>Angiossarcoma da Mama após</i> ) .....	593
Recém-nascido com Epidermólise Bolhosa Juncional não-Herlitz – A Importância do Diagnóstico Pré-natal .....	553
Reconstrução da Pálpebra Inferior ( <i>Solução de Recurso na após</i> ) Mau Planeamento Cirúrgico .....	361
Reconstrução Nasal ( <i>Retalho Nasogeniano V-Y de Avanço – Duas Variantes úteis na</i> ) .....	525
Retalho Nasogeniano de Transposição com Pedículo Superior – Princípios e Aplicações Fundamentais .....	513
Retalho Nasogeniano V-Y de Avanço – Duas Variantes úteis na Reconstrução Nasal .....	525
Retalhos Mucosos Romboidais ( <i>Microstomia Iatrogénica – Correção por Comissurotomia e</i> ) .....	531
Sarcoma de Kaposi - Revisão Clínico-Patológica .....	471
<i>Scedosporium Apiospermum</i> ( <i>Infecção Cutânea por</i> ) num Doente Imunocomprometido Tratado Eficazmente com Voriconazol .....	579
Secundária ( <i>Sífilis</i> ) – Correlação Clínico Patológica .....	211
Sexualmente Transmissíveis ( <i>Infeções</i> ) em Homens que têm Sexo com Homens .....	201
Sífilis Secundária – Correlação Clínico Patológica .....	211
Síndrome de Graham-Little-Piccardi-Lassueur .....	233
Síndrome de Lyell ( <i>Manipulados para Emagrecimento – Potenciais causadores de</i> ) .....	147
Síndrome de Melkersson-Rosenthal .....	391
Síndrome de Stewart-Treves – Uma Complicação Rara de um achado Frequente .....	253
Solução de Recurso na Reconstrução da Pálpebra Inferior após Mau Planeamento Cirúrgico .....	361
Stewart-Treves ( <i>Síndrome de</i> ) – Uma Complicação Rara de um achado Frequente .....	253
Teledermatoscopia – Na Óptica da Aprendizagem Contínua .....	157
Terapêutica Biológica no Eczema Atópico .....	87
Terapêuticas ( <i>Estratégias</i> ) para o Tratamento de Queratoses Actínicas – Uma Revisão .....	75

# Índice - Volume 72 (2014)

Testes Epicutâneos ( <i>DR(E)SS ao Abacavir Confirmado por</i> ) .....	411
Tinha <i>Corporis</i> – Diagnóstico na Urgência Pediátrica .....	159
Tinhas do Couro Cabeludo – Estudo Retrospectivo de 5 anos (2008-2012) no Hospital Santo António dos Capuchos .....	333
Transposição ( <i>Retalho Nasogeniano de</i> ) com Pedículo Superior – Princípios e Aplicações Funda .....	525
Tratamento da Queratose Actínica ( <i>Eficácia e Segurança de Mebutato de Ingenol no</i> ) - Revisão Sistemática e Meta-análise .....	481
Tricoscopia – Uma Ferramenta Útil no Diagnóstico da Alopecia Triangular Temporal .....	357
Tumor Glômico no Hálux com Verruga Vulgar Associada .....	247
Tumores Compostos ( <i>Importância da Dermatoscopia no Diagnóstico de</i> ) – Um Caso Clínico .....	109
Úlcera Crónica ( <i>Aplicação de Ácido Tricloroacético no Tratamento de</i> ) .....	277
Ulcerações Genitais Herpéticas Recalcitrantes Tratadas com Imiquimod Associado ao Valaciclovir .....	535
Uma Causa Atípica de Líquen Plano .....	237
Urticária Crónica ( <i>Eficácia do Tratamento com Omalizumab na</i> ) Espontânea Resistente à Terapêutica Habitual Combinada .....	271
Uso da Luz de Wood no Diagnóstico de Nevo Acrômico e Vitiligo .....	143
Valaciclovir ( <i>Ulcerações Genitais Herpéticas Recalcitrantes Tratadas com Imiquimod Associado ao</i> ) .....	535
Verruga Vulgar ( <i>Tumor Glômico no Hálux com</i> ) Associada .....	247
Videolaparoscópica ( <i>Cirurgia</i> ) e Infecção Cutânea por Micobactérias de Crescimento Rápido (MCR) - Uma Associação mais que Fortuita .....	265
Vitiligo ( <i>Uso da Luz de Wood no Diagnóstico de Nevo Acrômico</i> ) e .....	143
Voriconazol ( <i>Infecção Cutânea por Scedosporium Apiospermum num Doente Imunocomprometido Tratado Eficazmente com</i> ) .....	579
Zoster ( <i>Herpes</i> ) e Associação com Doença Oculta – Neoplasia e VIH .....	347
Zosteriforme ( <i>Morfeia</i> ) .....	135

## ÍNDICE AUTORES (ARTIGOS)\*

\*Em negrito, 1º autor

Nº Página

Alarcão J .....	481
Allgayer N .....	<b>505</b>
Almeida Balassiano LK .....	<b>153</b>
Alvarenga de Lira ML .....	233
Alves de Almeida JPR .....	139
Alves de Melo AS .....	121
Alves J .....	<b>365, 387, 425, 535</b>
Amaro C .....	451, 547
António AM .....	535
Apetato M .....	333
Aranha J .....	87
Araújo C .....	<b>195, 541, 587</b>
Assis Pacheco F .....	325
Aureliano da Fonseca .....	<b>35</b>
Azevedo F .....	147, 491, 573
Banquart-Leitão J .....	101
Baptista A .....	157, 201, 253, 383
Barbosa Alencar ER .....	113
Barreiros H .....	365, 387, 425, 599
Bártolo E .....	387, 425, 535, 599
Bellott PC .....	131
Bellott TR .....	<b>131</b>
Bento Dutra AL .....	247
Bernardes Filho F .....	<b>117, 121, 131, 219, 569</b>
Borges LMAJY .....	153
Borges-Costa J .....	211, <b>283, 347, 401</b>
Botelho dos Santos APG .....	395
Brandenburg Fernandes C .....	227
Brás S .....	<b>451</b>
Brinca A .....	371
Brites MM .....	411, 559
Brito C .....	195, 535, 587
Brito Sirio DM .....	219
Calima Z .....	391
Campos Lopes J .....	<b>75</b>
Campos M .....	383
Campos R .....	<b>201</b>
Campos S .....	333
Canedo T .....	277
Cardoso A .....	361
Cardoso J .....	109, 135, 183, 307, 325, 451, 547, 565
Cardoso JC .....	559, 583, 593
Carneiro de Castro CG .....	<b>219, 259</b>
Carrijo Rochael M .....	131
Carvalho Nakamura R .....	247
Carvalho R .....	565
Carvalho SM .....	569



# Índice - Volume 72 (2014)

Castro Alves TB .....	139
Castro Chaves GM .....	227
Chaves e Silva PM .....	227
Coelho Mariano P .....	259
Coelho R .....	387, 425, 535
Coelho-Macias V .....	565
Conceição Fernandes N .....	277
Cordeiro A .....	23
Cordeiro Alfradique M .....	421
Corrêa Mattos P .....	407
Costa AC .....	271
Costa J .....	<b>481</b>
Costa Nery JA .....	121, 153
Coutinho I .....	<b>371</b> , 559
Cunha AP .....	147
Cunha F .....	377
De La Cruz D .....	421
De Moraes Cavalcanti SM .....	113
Degen Meotti C .....	259
Dinis F .....	553
Duarte Reis M .....	223
Estanislau Correia T .....	63
Faria H .....	159
Fernandes C .....	109, 183, 307
Fernandes JC .....	541
Ferreira FR .....	233
Figueiredo A .....	371, 531, 593
Figueiredo P .....	341
Fraga A .....	417
Francesconi do Valle F .....	395
Furtado C .....	387
Galhardas C .....	333
Galvão Teixeira MA .....	391
Galvão-Teles A .....	241
Gama das Neves D .....	121
Garcia e Costa .....	241
Gomes M .....	579
Gonçalo M .....	411, 559
Goulão J .....	361, 513, 525, 599
Gouveia Al .....	223, 579
Gouveia C .....	553
Gouveia M .....	593
Graça Cunha C .....	219
Guedes R .....	253
Guiote V .....	357, <b>377</b>
Henriques A .....	471
Holanda Barroso D .....	113, <b>391</b>
Jácome de Castro J .....	241
Jerónimo M .....	371
Kawa Kac B .....	117
Klein AP .....	395

# Índice - Volume 72 (2014)

Lages MJ .....	553
Laureano A .....	<b>109, 135, 183</b> , 307, 325
Leal Filipe P .....	223, 401, 423, 481, 553, 579
Leal Vendramini D .....	247
Leão Blos F .....	407
Leite dos Santos BP .....	569
Lestre S .....	333
Lima Peixoto I .....	407
Linhares L .....	559
Lisboa C .....	147, 573
Lopes Ferraz Elias B .....	233
Lopes JM .....	491
Lopes L .....	<b>223, 417, 553</b> , 579
Macedo C .....	195
Macedo Vieira R .....	325
Machado E .....	143
Machado Moreira A .....	121
Machado V .....	<b>159</b>
Machado Zompero C .....	265
Mandelbaum SH .....	233
Marques M .....	23
Marques Pinto G .....	135
Martins Brotas A .....	265
Martins G .....	117, 121
Massa AAF .....	<b>157, 253, 383, 401, 573</b>
Matos D .....	<b>361, 387, 425, 513, 525, 535, 599</b>
Matos Reis Franco L .....	259
Mattos Barreto T .....	<b>247</b>
Medeiros S .....	325
Medeiros Zoby CP .....	391
Melhoranse Gouveia B .....	<b>277</b>
Melo Akel PB .....	407
Melo G .....	341
Mendes A .....	271
Mendes Sabia L .....	<b>233</b>
Mendes-Bastos P .....	565
Mendonça Gama C .....	143
Meotti CD .....	<b>139, 143</b>
Milheiro A .....	565
Monteiro de Lima C .....	219
Morais Cavalcanti SM .....	391
Morais P .....	<b>125</b>
Morais Silva P .....	<b>271</b>
Morais V .....	143
Moreira C .....	573
Moreno A .....	371
Mosca de Cerqueira AM .....	<b>237</b>
Nascimento Botelho L .....	237
Nemoto de Mendonça C .....	227
Neto Toscano LGP .....	<b>113</b>
Oliveira A .....	599

# Índice - Volume 72 (2014)

Oliveira Alves A .....	117
Oliveira J .....	411, 417
Oliveira P .....	471
Osório Ferreira EM .....	157, 253, 383
Pacheco Lessa P .....	233
Paiva Lopes MJ .....	23
Paiva Parisi V .....	<b>113</b>
Palos C .....	241
Papaiordanou F.....	421
Papazis E .....	139
Pardal AF .....	195
Pardal J .....	573
Parente J .....	87
Paulos Viegas L .....	<b>63</b>
Pedrosa A .....	<b>147</b> , 493
Perdigão e Vasconcelos ACD .....	391
Pereira Barbosa M .....	271
Pereira de Azevedo T .....	247
Pereira Gonçalves MS .....	569
Pereira J .....	<b>101</b>
Pereira N .....	159, 583, 593
Pereira T .....	541
Piazzini de Faria V .....	139
Pires dos Santos TB .....	117, 153, 237, 247
Ramos L .....	395, 407, 559, 583, 593
Regazzi Avelleira JC .....	227, 421
Resende C .....	195, <b>471</b> , 541, 587
Rocha N .....	201
Roda D .....	341
Rodrigues Catharino A .....	265
Rodrigues de França E .....	391
Sacramento Marques M .....	401
Salvador M .....	<b>23</b>
Sanches de Brito H .....	<b>87</b>
Sanches F .....	599
Santana A .....	241
Santiago F .....	<b>357</b>
Santos P .....	573
Santos R .....	587
Satomi Nishimori F .....	<b>227</b>
Serra D .....	531
Siborro-Azevedo A .....	417
Silva MJ .....	87
Silva Paolini K .....	259
Silva Santos T .....	<b>265</b>
Silveira Costa F .....	143
Simões P .....	593
Soares Martins CC .....	121
Soares-de-Almeida L .....	211, 223, 417, 579
Soligo Kanaan IC .....	237
Sousa AB .....	553

## Índice - Volume 72 (2014)

Sousa R .....	481
Stuart Prata AC .....	237
Suarez A .....	153
Tavares E .....	87
Tavares-Bello R .....	<b>241</b>
Teixeira AI .....	391
Teixeira V .....	531
Tellechea O .....	371, 559
Tente D .....	383
Tinoco Plata G .....	139, 143, 219
Tomé R .....	583
Torres T .....	<b>423</b>
Tortelli Bitencourt P .....	<b>259</b>
Uva L .....	<b>211, 283</b>
Vale E .....	471
Vale-Fernandes P .....	<b>547</b>
Vargas dos Santos V .....	569
Vargas F .....	425
Vasconcelos JP .....	223
Vaz-Carneiro A .....	481
Viana I .....	471
Vieira F .....	125
Vieira Neto L .....	227
Vieira R .....	377, 531
Wen X .....	253
Zoby CPM .....	113
Zottele dos Reis D .....	219



# Índice - Volume 72 (2014)

## ÍNDICE GERAL

NÚMERO 1, 2014

Nº Página

### **Alergia a Proteínas de Leite de Vaca em Idade Pediátrica – Abordagem Diagnóstica e Terapêutica**

Marlene Salvador, Marília Marques, Ana Cordeiro, Maria João Paiva Lopes ..... 23

### **O Professor Luís Viegas – Uma Personalidade a Não Esquecer**

Aureliano da Fonseca ..... 35

### **Aditivos Alimentares Comuns aos Cosméticos – Importância Clínica**

Leonor Paulos Viegas, Teresa Estanislau Correia ..... 63

### **Estratégias Terapêuticas para o Tratamento de Queratoses Actínicas – Uma Revisão**

José Campos Lopes ..... 75

### **Terapêutica Biológica no Eczema Atópico**

Helena Sanches de Brito, Ermelindo Tavares, Joana Parente, João Aranha, Maria João Silva ..... 87

### **Propranolol como Tratamento de Primeira Linha dos Hemangiomas da Infância**

Joana Pereira, José Banquart-Leitão ..... 101

### **Importância da Dermatoscopia no Diagnóstico de Tumores Compostos – Um Caso Clínico**

André Laureano, Cândida Fernandes, Jorge Cardoso ..... 109

### **Doença de Bowen Pigmentada Mimetizando Melanoma – Clínica e Dermatoscopicamente**

Virgínia Paiva Parisi, Daniel Holanda Barroso, Larissa Gondim Paulo Neto Toscano, Camila Pinon de Medeiros Zoby, Eliane Ruth Barbosa Alencar, Silvana Maria De Morais Cavalcanti ..... 113

### **Nódulos Hiperqueratósicos nas Mãos devido a Lesões Provocadas por Ouriços-do-mar**

Fred Bernardes Filho, Andreia Oliveira Alves, Talita Batalha Pires dos Santos, Gustavo Martins, Bernard Kawa Kac ..... 117

### **Acidente Provocado por Espículas de Ouriço-do-mar Preto (*Echinometra lucunter*) nos Pés e Mãos**

Fred Bernardes Filho, Daniel Gama das Neves, Conrado da Costa Soares Martins, Amine Machado Moreira, Gustavo Martins, Alessandro Severo Alves de Melo, José Augusto da Costa Nery ..... 121

### **Neurofibromatose Tipo 1 Segmentar ou em Mosaico – A Propósito de 2 Doentes**

Paulo Morais, Fortunato Vieira ..... 125

### **Monopaquidermodactilia – Relato de Caso**

Thiago Rubin Bellott, Paulo César Bellott, Fred Bernardes Filho, Mayra Carrijo Rochael ..... 131

### **Morfeia Zosteriforme**

André Laureano, Gabriela Marques Pinto, Jorge Cardoso ..... 135

### **Esclerodermia Localizada associada a Livedo Racemoso – Relato de Caso**

Carolina Degen Meotti, Ellene Papazis, João Pedro R. Alves de Almeida, Thais de Barros Castro Alves, Vanessa Piazzini de Faria, Glaura Tinoco Plata ..... 139

## **Uso da Luz de Wood no Diagnóstico de Nevo Acrômico e Vitiligo**

*Carolina Degen Meotti, Fernanda Silveira Costa, Erika Machado, Carolina Mendonça Gama, Valéria de Morais, Glaura Tinoco Plata* ..... 143

## **Manipulados para Emagrecimento – Potenciais causadores de Síndrome de Lyell**

*Ana Pedrosa, Cármen Lisboa, Ana Paula Cunha, Joana Pardal, Filomena Azevedo* ..... 147

## **Hanseníase Tratada como Lúpus – Relato de caso. A Importância do Diagnóstico Diferencial de Hanseníase num País Endêmico**

*Laila Klotz de Almeida Balassiano, Livia Montelo de Araújo Jorge Yin Borges, Andrea Suarez, Talita Batalha Pires dos Santos, José Augusto da Costa Nery* ..... 153

## **Teledermatoscopia – Na Óptica da Aprendizagem Contínua**

*Antônio Augusto Fernandes Massa, Eduarda Macedo Osório Ferreira, Armando Baptista* ..... 157

## **Tinha Corporis – Diagnóstico na Urgência Pediátrica**

*Virgínia Machado, Hugo Faria, Nádia Pereira* ..... 159

## ÍNDICE GERAL

NÚMERO 2, 2014

Nº Página

### **Morfologia e Padrões Vasculares em Dermatoscopia – Parte I. Princípios Básicos**

*André Laureano, Cândida Fernandes, Jorge Cardoso* ..... 183

### **Dez Anos de Cirurgia de Ambulatório em Dermatologia no Hospital de Braga**

*Catarina Araújo, Cristiana Macedo, Cristina Resende, A. Fernando Pardal, Celeste Brito* ..... 195

### **Infecções Sexualmente Transmissíveis em Homens que têm Sexo com Homens**

*Rui Campos, Natividade Rocha, Armando Baptista* ..... 201

### **Sífilis Secundária – Correlação Clínico Patológica**

*Luís Uva, João Borges-Costa, Luís Soares-de-Almeida* ..... 211

### **Dermatite Herpetiforme com Exacerbação Clínica após Interrupção do uso de Anovulatório Oral**

*Carlos Gustavo Carneiro de Castro, Caroline Graça Cunha, Christiana Monteiro de Lima, Débora Zottele dos Reis, Deborah Maria Brito Sirio, Fred Bernardes Filho, Glaura Tinoco Plata* ..... 219

### **Elastólise da Derme Papilar semelhante a Pseudoxantoma Elástico - Uma Entidade Sub-diagnosticada**

*Leonor Lopes, Miguel Duarte Reis, Ana Isabel Gouveia, João Pedro Vasconcelos, Luís Soares Almeida, Paulo Leal Filipe* ..... 223

### **Histiocitose de Células de Langerhans**

*Fátima Satomi Nishimori, Gabriel Monteiro de Castro Chaves, Camila Nemoto de Mendonça, Priscila Mara Chaves e Silva, Calisqui Brandenburg Fernandes, Leonardo Vieira Neto, João Carlos Regazzi Avelleira* ..... 227

### **Síndrome de Graham-Little-Piccardi-Lassueur**

*Lívia Mendes Sabia, Beatriz Lopes Ferraz Elias, Priscila Pacheco Lessa, Flávia Regina Ferreira, Márcia Lanzoni Alvarenga de Lira, Samuel Henrique Mandelbaum* ..... 233

### **Uma Causa Atípica de Líquen Plano**

*Ana Maria Mosca de Cerqueira, Talita Batalha Pires dos Santos, Izabel Cristina Soligo Kanaan, Ana Cecília Studart Prata, Larissa Nascimento Botelho* ..... 237

### **Paraganglioma e Angioedema**

*Rui Tavares-Bello, João Jácome de Castro, Amândio Santana, Carlos Palos, Garcia e Costa, A. Galvão-Teles* ..... 241

### **Tumor Glômico no Hálux com Verruga Vulgar Associada**

*Taynara de Mattos Barreto, Robertha Carvalho Nakamura, Talita Batalha Pires dos Santos, Dâmia Leal Vendramini, Thales Pereira de Azevedo, Anna Luiza Bento Dutra* ..... 247

### **Síndrome de Stewart-Treves – Uma Complicação Rara de um achado Frequente**

*António Fernandes Massa, Rita Guedes, Eduarda Osório Ferreira, Xiaogang Wen, Armando Baptista* ..... 253

### **Fenómeno Prozona em Paciente HIV Negativo**

*Priscila Tortelli Bitencourt, Priscila Coelho Mariano, Carlos Gustavo Carneiro de Castro, Karoline Silva Paolini, Carolina Degen Meotti, Ludmila de Matos Reis Franco* ..... 259

**Cirurgia Videolaparoscópica e Infecção Cutânea por Micobactérias de Crescimento Rápido (MCR) - Uma Associação mais que Fortuita**

*Thuany Silva Santos, Alessandra Rodrigues Catharino, Camila Machado Zompero, Arles Martins Brotas* ..... 265

**Eficácia do Tratamento com Omalizumab na Urticária Crônica Espontânea Resistente à Terapêutica Habitual Combinada**

*Pedro Morais Silva, Ana Mendes, Ana Célia Costa, Manuel Pereira Barbosa* ..... 271

**Aplicação de Ácido Tricloroacético no Tratamento de Úlcera Crônica**

*Bruna Melhoranse Gouveia, Taíssa Canedo, Nurimar Conceição Fernandes* ..... 277

**Pápula Eritematosa na Região do Sangradouro do Braço Direito**

*Luís Uva, João Borges-Costa* ..... 283



# Índice - Volume 72 (2014)

## ÍNDICE GERAL

NÚMERO 3, 2014

Nº Página

<b>Morfologia e Padrões Vasculares em Dermatoscopia – Parte II. Prática Clínica</b> <i>André Laureano, Cândida Fernandes, Jorge Cardoso</i> .....	307
<b>Incapacidade Funcional na Doença de Hansen – Estudo Retrospectivo, Descritivo e Analítico de 243 Doentes Tratados antes e depois da Terapêutica da OMS</b> <i>André Laureano, Raquel Vieira, Sandra Medeiros, Fernando Assis Pacheco, Jorge Cardoso</i> .....	325
<b>Tinhas do Couro Cabeludo – Estudo Retrospectivo de 5 anos (2008-2012) no Hospital Santo António dos Capuchos</b> <i>Sara Campos, Sara Lestre, Célia Galhardas, Margarida Apetato</i> .....	333
<b>Angiossarcoma Cutâneo Radioinduzido da Mama – Análise de 12 Anos de um Serviço de Radioterapia</b> <i>Domingos Roda, Gilberto Melo, Paulo Figueiredo</i> .....	341
<b>Herpes Zoster e Associação com Doença Oculta – Neoplasia e VIH</b> <i>Ana Isabel Teixeira, João Borges-Costa</i> .....	347
<b>Tricoscopia – Uma Ferramenta Útil no Diagnóstico da Alopecia Triangular Temporal</b> <i>Felicidade Santiago, Victoria Guiote</i> .....	357
<b>Solução de Recurso na Reconstrução da Pálpebra Inferior após Mau Planeamento Cirúrgico</b> <i>Diogo Matos, João Goulão, Ana Cardoso</i> .....	361
<b>Identificação de Pedículo(s) no Tratamento de Quisto Mucoso Digital</b> <i>João Alves, Hugo Barreiros</i> .....	365
<b>Dermatite Herpetiforme em Idade Pediátrica – Um Diagnóstico a Ter em Conta</b> <i>Inês Coutinho, Mónica Jerónimo, Ana Brinca, Óscar Tellechea, Ana Moreno, Américo Figueiredo</i> .....	371
<b>Dermatofibrossarcoma Protuberans em Idade Pediátrica</b> <i>Victoria Guiote, Ricardo Vieira, Fernanda Cunha</i> .....	377
<b>Hamartoma Angiomatoso Écrino</b> <i>António Fernandes Massa, Manuel Campos, Armando Baptista, David Tente, Eduarda Osório Ferreira</i> .....	383
<b>Paquidermodactilia –Dois Novos Casos</b> <i>Diogo Matos, João Alves, Hugo Barreiros, Ricardo Coelho, Constança Furtado, Elvira Bártolo</i> .....	387
<b>Síndrome de Melkersson-Rosenthal</b> <i>Daniel Holanda Barroso, Camila Pinon Medeiros Zoby, Ana Carolina Depes Perdigão e Vasconcelos, Silvana Maria de Moraes Cavalcanti, Emmanuel Rodrigues de França, Márcia Almeida Galvão Teixeira</i> .....	391
<b>Líquen Plano Pilar – Relato de um Caso Associado a Doenças Autoimunes</b> <i>Luana Oliveira Ramos, Ana Paula Klein, Ana Paula Gualda Botelho dos Santos, Fábio Francesconi do Valle</i> .....	395

<b>Pioderma Gangrenoso em Associação a Hidrosadenite Supurativa – Uma Associação Rara mas Bem Definida</b> <i>António Fernandes Massa, João Borges da Costa, Paulo Filipe, Manuel Sacramento Marques</i> .....	401
<b>Pseudotumor Cerebral Associado ao Uso de Isotretinoína</b> <i>Luana Oliveira Ramos, Paloma Corrêa Mattos, Patricia Bandeira de Melo Akel, Isy Lima Peixoto, Fernanda Leão Blos</i> .....	407
<b>DR(E)SS ao Abacavir Confirmado por Testes Epicutâneos</b> <i>Leonor Ramos, M. M. Brites, J. Oliveira, Margarida Gonçalo</i> .....	411
<b>Lesões Purpúricas na Infância</b> <i>Leonor Lopes, Joana Oliveira, Ana Fraga, A. Siborro-Azevedo, Luís Soares-Almeida</i> .....	417
<b>Larva Migrans Cutânea</b> <i>Francine Papaiordanou, Diana De La Cruz, Milena Cordeiro Alfradique, João Carlos Regazzi Avelleira</i> .....	421
<b>IL-17 – Um Novo Alvo Terapêutico na Psoríase</b> <i>Tiago Torres, Paulo Filipe</i> .....	423
<b>Plasmocitomas Cutâneos Metastáticos</b> <i>Diogo Matos, João Alves, Hugo Barreiros, Ricardo Coelho, Elvira Bártolo, Fernanda Vargas</i> .....	425

# Índice - Volume 72 (2014)

## ÍNDICE GERAL

NÚMERO 4, 2014

Nº Página

### **Prurido Crónico**

*Susana Brás, Cristina Amaro, Jorge Cardoso* ..... 451

### **Sarcoma de Kaposi - Revisão Clínico-Patológica**

*Cristina Resende, T. Azevedo, A. Henriques, Z. Calima, P. Oliveira, Esmeralda Vale, Isabel Viana* ..... 471

### **Eficácia e Segurança de Mebutato de Ingenol no Tratamento da Queratose Actínica - Revisão Sistemática e Meta-análise**

*João Costa, Rita Sousa, Joana Alarcão, António Vaz-Carneiro, Paulo Filipe* ..... 481

### **Lúpus Eritematoso Cutâneo – Correlação Clínico-Patológica de Manifestações Cutâneas Específicas**

*Ana Pedrosa, José Manuel Lopes, Filomena Azevedo* ..... 493

### **Cicatrizes de Acne Vulgaris – Revisão de Tratamentos**

*Natacha Allgayer* ..... 505

### **Retalho Nasogeniano de Transposição com Pedículo Superior – Princípios e Aplicações Fundamentais**

*Diogo Matos, João Goulão* ..... 513

### **Retalho Nasogeniano V-Y de Avanço – Duas Variantes úteis na Reconstrução Nasal**

*Diogo Matos, João Goulão* ..... 525

### **Microstomia Iatrogénica – Correção por Comissurotomia e Retalhos Mucosos Romboidais**

*Leonor Ramos, Vera Teixeira, Diogo Serra, Ricardo Vieira, Américo Figueiredo* ..... 531

### **Ulcerações Genitais Herpéticas Recalcitrantes Tratadas com Imiquimod Associado ao Valaciclovir**

*Diogo Matos, João Alves, Ana Marta António, Ricardo Coelho, Elvira Bártolo* ..... 535

### **Dermatite de Contacto Alérgica Profissional ao Mercaptobenzotiazol**

*Catarina Araújo, C. Resende, T. Pereira, J. C. Fernandes, Celeste Brito* ..... 541

### **Eczema das Pálpebras – Estudo Retrospectivo de 5 anos (2009-2013)**

*Pedro Vale-Fernandes, Cristina Amaro, Jorge Cardoso* ..... 547

### **Recém-nascido com Epidermólise Bolhosa Juncional não-Herlitz – A Importância do Diagnóstico Pré-natal**

*Leonor Lopes, Paulo Leal Filipe, Ana Berta Sousa, Maria João Lages, Fernanda Dinis, Carolina Gouveia* ..... 553

### **Calcifilaxia Urémica sob o efeito do Calcimimético Cinacalcet**

*Leonor Ramos, I. Coutinho, L. Linhares, M. M. Brites, José Carlos Cardoso, Óscar Tellechea, Margarida Gonçalves* ..... 559

### **Calcinose Cutis, Insuficiência Renal e Heparinas de Baixo Peso Molecular Contendo Cálcio**

*Pedro Mendes-Bastos, Vasco Coelho-Macias, Rodrigo Carvalho, Adelaide Milheiro, Jorge Cardoso* ..... 565

**Cianose e Púrpura nos Quirodáctilos – Fundamentos do Diagnóstico Diferencial, a propósito de um caso**

*Fred Bernardes Filho, Bianca Passos Leite dos Santos, Marjorie Soares Pereira Gonçalves, Suzana Mary de Carvalho, Viviane Vargas dos Santos* ..... 569

**Dermatose Bolhosa IgA Linear em Doente com Colite Ulcerosa – Uma Associação Rara mas Estabelecida**

*António Fernandes Massa, Catarina Moreira, Cármen Lisboa, Paulo Santos, Joana Pardal, Filomena Azevedo* ..... 573

**Infeção Cutânea por *Scedosporium Apiospermum* num Doente Imunocomprometido Tratado Eficazmente com Voriconazol**

*Ana Isabel Gouveia, Leonor Lopes, M. Gomes, Luís Soares de Almeida, Paulo Filipe* ..... 579

**Infeção Cutânea por *Onychocola Canadensis* – Relato de um Caso**

*Leonor Ramos, Neide Pereira, José Carlos Cardoso, R. Tomé* ..... 583

**Linfoma de Centro Folicular Cutâneo Primário – Uma Entidade a Considerar**

*Cristina Resende, Catarina Araújo, R. Santos, Celeste Brito* ..... 587

**Angiossarcoma da Mama após Radioterapia**

*Leonor Ramos, Pedro Simões, Miguel Gouveia, Neide Pereira, José Carlos Cardoso, Américo Figueiredo* ..... 593

**Carcinoma Ductal Écrino**

*Diogo Matos, João Goulão, Hugo Barreiros, Elvira Bártolo, Ana Oliveira, Frederico Sanches* ..... 599

**Lista de nomes e moradas dos membros da SPDV** ..... 605

**Índice – Volume 72 (2014)**

*Índice de Assuntos* ..... 617

*Índice de Autores* ..... 623

*Índice Geral* ..... 628





Alexander Wilson, 1768-1823



# URIAGE

EAU THERMALE

## XÉMOSE

PELE SECA A MUITO SECA  
COM TENDÊNCIA ATÓPICA  
PSORÍASE



REESTRUTURANTE

CALMANTE

ANTIPRURIGINOSO

