



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

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

Volume 73 - Número 1 - Janeiro / Março de 2015



noreva

LABORATOIRES

Pele irritada, descamativa, dermite seborreica

SEBODIANE DS®

1º 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

EQUIPA EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Editor Chefe / Editor-in-Chief: Dr.^a Gabriela Marques Pinto

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral Lisboa, Portugal. - gmarquespinto@gmail.com

Editor Adjunto / Co-Editor: Margarida Gonçalo

Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Faculdade de Medicine, Universidade de Coimbra, Portugal - mgoncalo@fmed.uc.pt

Editores Associados / Associated Editors:

Alberto Mota - Serviço de Dermatologia, Hospital São João, Porto, Portugal
André Lencastre - Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal)
Carmen Lisboa - Serviço de Dermatologia, Hospital São João, Porto, Portugal

Cecília Moura - Serviço de Dermatologia, Instituto Português de Oncologia, Lisboa, Portugal
José C Cardoso - Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal
Ricardo Vieira - Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e

Universitário de Coimbra e Faculdade de Medicine, Universidade de Coimbra, Portugal
Rita Travassos - Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal
Tiago Torres - Serviço de Dermatologia, Hospital Santo António, Porto, Portugal

Consultora Técnica / Technique consultant: Helena Donato (Coimbra, Portugal)

Consultor Epidemiologia e Estatística / Epidemiology and Statistics Consultant: Wolfgang Üter (Erlangen, Germany)

Conselho Editorial / Editorial Council:

Alan Menter (Dallas, USA)
Américo Figueiredo (Coimbra, Portugal)
An Goossens (Leuven, Belgium)
António Massa (Porto, Portugal)
António Picoto (Lisboa, Portugal)
António Piores Baptista (Coimbra, Portugal)
Celeste Brito (Braga, Portugal)
Christopher Griffiths (Manchester, UK)
Elvira Bártolo (Lisboa, Portugal)
Filomena Azevedo (Porto, Portugal)

Francisco Menezes Brandão (Lisboa, Portugal)
Giuseppe Argenziano (Naples, Italy)
João Borges Costa (Lisboa, Portugal)
João Maia e Silva (Lisboa, Portugal)
Isabel Viana (Lisboa Portugal)
Jorge Cardoso (Lisboa, Portugal)
Jorge Ocampo Candiani (Monterrey, Mexico)
Lluís Puig (Barcelona, Spain)
Luis Soares de Almeida (Lisboa, Portugal)

Manuel Sacramento Marques (Lisboa, Portugal)
Manuela Selores (Porto, Portugal)
Margarida Apetato (Lisboa, Portugal)
Omar Lupi (Rio de Janeiro, Brazil)
Óscar Tellechea (Coimbra, Portugal)
Osvaldo Correia (Porto, Portugal)
Paulo Filipe (Lisboa, Portugal)
Rui Tavares-Bello (Lisboa, Portugal)
Sofia Magina (Porto, Portugal)
Wolf-Henning Boehncke (Frankfurt, Germany)

Editores anteriores / Previous Editors:

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

Propriedade / Property:

Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia

Continuação de / Formerly:

Trabalhos da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia

Administração e Secretariado / Administration and Secretariat:

Serviço de Dermatologia Hospital de Curry Cabral nº 8,
Rua da Beneficência, 1069-166 Lisboa
Telef +351 21 792 42 00
FAX +351 21 792 42 87

Tiragem / Edition:

1400 Exemplares - Distribuição gratuita aos sócios

Composição e Impressão / Composition and Printing:

Sublinhado
Publicações e Publicidade Unipessoal geral@sublinhado.com

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

Periodicidade / Periodicity:

Trimestral / Quarterly (Mar,Jun,Set,Dez)

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 nº1A

A Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia está em concordância com as diretrizes internacionais de edição médica e está incluída, desde 2012, na lista de "Journals Following the ICMJE Recommendations" (<http://icmje.org/journals-following-the-icmje-recommendations/>) e, desde 2013, na lista de revistas que seguem as recomendações da STROBE nas Instruções aos Autores.

Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology follows the international recommendations of medical editing and is included, since 2012, in the list of "Journals Following the ICMJE Recommendations" (<http://icmje.org/journals-following-the-icmje-recommendations/>) and, since 2013, in the list of journals that refer to the STROBE Statement in their Instructions for Authors (<http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-endorsement>).

SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

PRESIDENTES HONORÁRIOS

Aureliano da Fonseca

A. Poiares Baptista

CORPOS GERENTES - BIÉNIO 2015-2016

DIRECÇÃO

Presidente

António Augusto Guerra Massa

Vice-Presidente

Maria Isabel Gomes Martins Ruas Faro Viana

Secretário Geral

Pedro Alexandre Fernandes da Ponte

Tesoureiro

Alberto Joaquim Vieira Mota

Vogal

Maria Margarida Gonçalves

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

Presidente

Luís Miguel dos Santos Reis Soares de Almeida

Secretária

Bárbara Cristina Guerreiro Fernandes

Secretário

Pedro Nuno dos Santos Serrano

CONSELHO FISCAL

Presidente

António Miguel Peres Correia

Vogal

M^ª Celeste da Costa Sanches Galvão Brito

Vogal

Ana Maria Macedo Ferreira

Capa: "Dermatose febril – um diagnóstico a não esquecer; gonococémia disseminada, em doente com coinfeção VIH-1/VHC".
Proveniência: Pedro Mendes-Bastos e cols., Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

Âmbito e Objectivos

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.

Aims & Scope

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.^a 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 é o órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia e 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 <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.

A forma de avaliação é a revisão por pares cega (*single-blinded*).

Liberdade Editorial

É responsabilidade Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia destituir editores, e estabelecer um contrato com os editores, no momento da sua nomeação, no qual estejam claramente descritos seus direitos e deveres, autoridade, os termos gerais da nomeação e os mecanismos de resolução de conflitos. O desempenho do editor é avaliado por meio de indicadores mutuamente acordados.

A Rev Soc Port Dermatol Venereol adota a definição de liberdade editorial do ICMJE descrita pela World Association of Medical Editors, que afirma que o editor-chefe assume completa autoridade sobre o conteúdo editorial da revista como um todo e sobre a publicação do seu conteúdo. A Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia enquanto proprietária da Rev Soc Port Dermatol Venereol não interfere no processo de avaliação, selecção, programação ou edição de qualquer manuscrito, tanto directamente quanto pela manutenção de um ambiente que possa influenciar fortemente as decisões. O editor baseia as decisões editoriais na validade do trabalho e sua importância para os leitores Rev Soc Port Dermatol Venereol, e não nas implicações comerciais que possam trazer para a revista, e tem liberdade

para expressar visões críticas, mas responsáveis, sobre todos os aspectos da medicina sem medo de represálias.

Exclusividade

A Rev Soc Port Dermatol Venereol não considera material que já foi publicado (excepto resumos apresentados em conferências) ou que se encontra a aguardar publicação.

Autoria

Como referido nos Requirements ICMJE, a autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo necessário especificar, em carta de apresentação, o contributo de cada autor para o trabalho. Declaração das contribuições individuais assinada por cada autor (modelo <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>)

Autores são aqueles que:

- 1) Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo,
- 2) Participam na análise e interpretação dos dados;
- 3) Participam na redacção do manuscrito, revisão de versões e revisão crítica do conteúdo; aprovação da versão final;
- 4) Concordam que são responsáveis pela exactidão e integridade de todo o trabalho.

Além de ser responsável pelas partes do trabalho que tenha feito, um autor deve ser capaz de identificar quais dos co-autores foram responsáveis pelas outras partes específicas do trabalho.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam a autoria.

Todos aqueles designados como autores devem cumprir os quatro critérios para autoria, e todos aqueles que cumprem os quatro critérios devem ser identificados como autores. Os colaboradores que não cumpram os quatro critérios para autoria mas que tenham contribuído para o estudo ou manuscrito, deverão ser reconhecidos na secção de Agradecimentos, especificando o seu contributo.

O autor correspondente deverá obter permissão por escrito de todos aqueles que forem mencionados nos agradecimentos.

Na submissão de um artigo, os autores devem juntar:

- 1) Carta de apresentação, redigida e assinada pelo autor correspondente, onde deve explicar porque o manuscrito interessa à RSPDV e deve ser

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

publicado, onde deve constar que o artigo é original, que só foi submetido aquela revista e que não foi anteriormente publicado e que cumpre as instruções aos autores; que o trabalho está em conformidade com os princípios éticos e legais (cumprir as recomendações da World Medical Association Declaration of Helsinki foi avaliado e aprovado por comissão de ética, se estudo original); e quais as fontes de financiamento.

- 2) Declaração de responsabilidade autoral, redigida e assinada individualmente por cada um dos autores do trabalho, e em que cada um deve declarar que cumpre critérios de autoria e especifica a sua contribuição para o trabalho; que está de acordo com o conteúdo do artigo; se existem e quais são os conflitos de interesse; e a cedência dos direitos autorais e autorização da publicação do trabalho.

Apesar de os editores e revisores desenvolverem esforços para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos, a responsabilidade final do conteúdo (nomeadamente o rigor e a precisão das observações, assim como as opiniões expressas) é da exclusiva responsabilidade dos autores, aos quais pertence a propriedade intelectual dos artigos.

- 3) Declaração de Conflitos de Interesse. Para tal devem descarregar o documento "ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest" disponível em: <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>

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 envolver 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

Deve ser também obtido consentimento informado relativamente a cada indivíduo presente em fotografias, vídeos descrições detalhadas ou em radiografias ou ecografias, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade. Nomes, iniciais ou outras formas de identificação devem ser removidos das fotografias ou outras imagens.

Devem ser omitidos dados pessoais, como profissão ou residência, excepto quando sejam epidemiologicamente relevantes para o trabalho. Contudo, não serão aceites alterações de quaisquer dados

Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito.

Os autores devem assegurar que o estudo que deu origem ao artigo que submetem para publicação está em conformidade com os princípios éticos e legais, quer no decurso da investigação quer na publicação, nomeadamente com as **recomendações** da World Medical Association Declaration of Helsinki, revistas em Outubro de 2013 e disponível em <http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki/>, e as **Recomendações for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals** – Elaborada pelo International Committee of Medical Journals – ICMJE, revista em 2014, disponível em <http://www.icmje.org/recommendations> e do Committee on Publication Ethics (COPE) (<http://publicationethics.org/resources/guidelines>).

Quando num trabalho submetido à Rev Soc Port Dermatol Venereol se descrevem experiências realizadas em humanos deve especificar-se que aos participantes foi explicado de forma completa a natureza, objectivos e procedimentos do estudo e que se obteve o consentimento. Esta informação deve constar do texto do artigo. Qualquer suspeita de má conduta será investigada e denunciada.

Os manuscritos submetidos devem respeitar as exigências para submissão de manuscritos a revistas biomédicas

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) (<http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>).

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

Copyright / Direitos Autorais

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatário 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.

Antes de Começar o Estudo

A Rev Soc Port Dermatol Venereol recomenda as linhas orientadoras para publicação da EQUATOR network (<http://www.equator-network.org>), nomeadamente as declarações CONSORT e suas extensões (estudos aleatorizados, <http://www.consort-statement.org/>), STROBE (estudos observacionais como estudos de cortes, caso-controlo, transversais, <http://www.strobe-statement.org/>), STARD (estudos de precisão diagnóstica, <http://www.stard-statement.org/>), PRISMA (revisões sistemáticas e meta-análises, <http://www.prisma-statement.org/>), SQUIRE (estudos de melhoria de qualidade, <http://www.squire-statement.org/>) e CARE (casos clínicos, <http://www.care-statement.org/>).

O relato de aspectos estatísticos dos estudos deve estar de acordo com o Statistical Analyses and Methods in the Published Literature (SAMPL Guidelines, <http://www.equator-network.org/2013/02/11/sampl-guidelines-for-statistical-reporting/>).

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 submetidos em <http://revista.spdv.com.pt/>

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

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 2,5 cm, 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.

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

d) Morada e e-mail do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito

e) Título breve para rodapé

a) Título (sem autores)

b) 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.

c) 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, 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.

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.

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

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.

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 evitado 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 as mais actuais e 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 1994¹³ and in multiple sclerosis.¹⁴

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo Index Medicus Journal Abbreviations (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>)

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: 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;63:85-8.

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 ;302:271-82.

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)

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

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, Elmetts CA, editors. Photoimmunology. Oxford: Blackwell Scientific; 1995. p.231-45.

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

Documento eletrônico:

1. CD-ROM

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

2. Monografia da Internet

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

3. 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 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 (Tabela 1).

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

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

Exemplo: Fig 1, Fig 2, Tabela 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.

Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correções de erros tipográficos e/ou ortográficos de

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

pequenos erros.

O não respeito pelo prazo proposto desobriga a Rev Soc Port Dermatol Venereol de aceitar a revisão pelos autores, podendo a revisão ser efectuada exclusivamente pelos serviços da Rev Soc Port Dermatol Venereol.

Errata e Retracções – A Rev Soc Port Dermatol Venereol publica alterações, emendas ou retratações a um artigo anteriormente publicado, se, após a publicação, forem identificados erros ou omissões que influenciem a interpretação de dados ou informação. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

Autorizações

Antes de submeter um manuscrito à Rev Soc Port Dermatol Venereol os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- Consentimento informado de cada participante, se aplicável;
- Consentimento informado relativo a cada indivíduo presente em fotografias, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade;
- Autorização para reproduzir/utilizar material anteriormente publicado, para reproduzir ilustrações anteriormente publicadas;
- Declaração de aprovação das comissões de ética das instituições envolvidas, se aplicável.

Nota final – Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura de Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations), disponível em <http://www.ICMJE.org>

Normas revistas em Janeiro 2015

Guidelines for Authors

Aims & Scope

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 and originality.

The Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology (J Port Soc Dermatol Venereol) is a journal for dermatologists, other physicians involved in clinical dermatology, therapy of skin disorders, epidemiology of cutaneous and related diseases, scientists involved in the investigation of skin biology and skin pathophysiology and 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 J Port Soc Dermatol Venereol invites submissions under a broad scope of topics relevant to clinical and experimental dermatology and publishes original articles, continuing medical education, reviews, concise communications, case reports, letters and commentaries. The articles categories within the journal are: cutaneous biology; clinical and laboratory investigations; contact dermatitis & allergy; dermatological surgery & lasers; dermatopathology; epidemiology; health services research; pediatric dermatology; photobiology; and therapeutics.

All articles published since 2011 can now be accessed online.

Submitted manuscripts are subject to peer review (single-blinded peer review) to ensure that the journal only contains papers of the highest standard.

The journal publishes 4 issues per year.

All manuscripts submitted to J Port Soc Dermatol Venereol should be prepared in accordance with our instructions to authors, which reflect the latest ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors <http://www.icmje.org>) recommendations for the conduct, reporting, editing and publication of scholarly work in medical journals.

J Port Soc Dermatol Venereol follows COPE (the Committee on Publication Ethics), which provides a forum for publishers and Editors of scientific journals to discuss issues relating to the integrity of the work submitted to or published in their journals.

The editorial policy of the J Port Soc Dermatol Venereol incorporates in the review process and publication

the CSE Editorial Policy Statements issued by the Council of Science Editors available at <http://www.councils-scienceeditors.org/resource-library/editorial-policies/>

The J Port Soc Dermatol Venereol adheres to the guidelines on adequate data reporting that were established by The Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research (EQUATOR) network (<http://www.equator-network.org>).

J Port Soc Dermatol Venereol has specific instructions and guidelines for submitting articles. Please read and review them carefully.

Articles that are not submitted in accordance with our instructions and guidelines are more likely to be rejected.

Editorial Freedom

The J Soc Port Dermatol Venereol is following the ICMJE definition of editorial freedom (which adopts the World Association of Medical Editors' definition of editorial freedom) which holds that editors-in-chief have full authority over the entire editorial content of their journal and the timing of publication of that content. The Port Soc Dermatol Venereol does not interfere in the evaluation, selection, scheduling, or editing of individual articles either directly or by creating an environment that strongly influences decisions. The Editor-in-chief takes editorial decisions based on the validity of the work and its importance to the journal readers, not on the commercial implications for the journal, and is free to express critical but responsible views about all aspects of medicine without fear of retribution.

The Editor-in-chief has the final word in decisions about advertisements or sponsored content, including supplements.

The J Soc Port Dermatol Venereol has an independent editorial advisory board to help the editor-in-chief establish and maintain editorial policy.

Exclusivity

The J Soc Port Dermatol Venereol does not consider material that has been published (except abstracts at conferences) or is waiting for publication.

Authorship

The journal follows the authorship criteria of the "International Committee of Medical Journal Editors" (ICMJE). In order to be designated as an Author, there should be significant participation in the work, so that the Author must assume responsibility for its content and authorship credits. An Author is someone:

Guidelines for Authors

1. Having had a substantial and direct intellectual contribution on the design and preparation of the manuscript
2. Having participated in data analysis and interpretation
3. Having participated in the writing of the manuscript, making a revision of the drafts; critical content review or approval of the final version
4. Having acknowledged responsibility for the accuracy and integrity of the whole work.

Conditions 1, 2, 3 and 4 have to be met. Authorship requires a substantial contribution to the manuscript. It is required that the contribution of each Author to the work is specified in a the form available at <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>.

Being listed as an Author, while not meeting eligibility criteria is considered as a fraud. Everyone who has contributed to the manuscript, but who does not meet the authorship criteria, should be referred in the acknowledgements. Every Author (i.e. the Corresponding Author and each of the Authors) has to fill and sign the "Authorship Form" with the authorship responsibility (model at <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>), criteria and contributions; conflicts of interest and sponsorship, including the Authors' copyright transfer. The Corresponding Author should be the intermediary, on behalf of all the co-authors, in all contacts with J Port Soc Dermatol Venereolduring the whole process of submission and revision.

The Corresponding Author is responsible for ensuring that any potential conflict of interest is correctly referred. The Corresponding Author should also testify, on behalf of all the co-authors, the originality of the work and obtain the written authorization of each person mentioned in the section "Acknowledgments".

Contributors who meet fewer than all 4 of the above criteria for authorship should not be listed as authors, but they should be acknowledged. Examples of activities that alone (without other contributions) do not qualify a contributor for authorship are acquisition of funding; general supervision of a research group or general administrative support; and writing assistance, technical editing, language editing, and proofreading. Those whose contributions do not justify authorship may be acknowledged individually or together as a group under a single heading (e.g. "Clinical Investigators" or "Participating Investigators"), and their contributions should be specified (e.g., "served as scientific advisors," "critically reviewed the study proposal," "collected data," "provided

and cared for study patients", "participated in writing or technical editing of the manuscript").

Because acknowledgment may imply endorsement by acknowledged individuals of a study's data and conclusions, the J Soc Port Dermatol Venereol requires that the corresponding author obtain written permission to be acknowledged from all acknowledged individuals.

In submitting an article, authors should join:

1) Cover letter, written and signed by the corresponding author, which must explain why the manuscript interest to J Port Soc Dermatol Venereol and shall be published, which shall state that the article is original, which was only submitted that journal and has not been previously published and that comply with the instructions for authors; that the work complies with the ethical and legal principles (fulfill the recommendations of the World Medical Association Declaration of Helsinki was approved by the ethics committee, if the original study); and what sources of funding.

2) Statement of authorial responsibility, drafted and signed individually by each of the authors, and that each should declare that meets authorship criteria and specifies its contribution to the work; which is in agreement with the contents of the article; if they exist and what are the conflicts of interest; and the transfer of copyright and authorizing the publication of the work.

Although the editors and reviewers make efforts to provide technical and scientific quality of the manuscripts, the ultimate responsibility of the content (including accuracy and precision of the observations, as well as the opinions expressed) is the sole responsibility of the authors of which was the intellectual property of the articles.

3) Statement Conflict of Interest using "ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest" available at: <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>.

Language

Manuscripts should be written in Portuguese or in English. Titles and abstracts must always be written in Portuguese and in English.

Conflicts of Interest and Ethics Approval

The content accuracy, as well as the opinions expressed are an exclusive responsibility of the Authors. The Authors must declare every potential conflict of interest. The Authors must declare all financial and personal relations that may bias the work. In order to prevent any

Guidelines for Authors

ambiguity, the Authors must explicitly declare if there are or there are not any conflicts of interest. This information should not influence the editorial decision but, before submitting the manuscript, the Authors must guarantee any necessary authorization for the publication of the submitted material. If in doubt about the meaning of a relevant financial or personal interest, the Authors should contact the Editor-in-chief.

For all human research, authors must ensure that studies are in accordance with the amended Declaration of Helsinki. Authors should indicate in their manuscripts that they have obtained informed consent from patients for the procedure/treatment and for their medical data to be used in a study.

Local institutional review boards or independent ethics committees approved the protocol, and written informed consent was obtained from all patients.

The name of the committee and the approval number should follow this statement in the Methods section.

When reporting research involving human data, authors should indicate whether the procedures followed have been assessed by the responsible review committee (institutional and national), or if no formal ethics committee is available, were in accordance with the Helsinki Declaration as revised in 2013. If doubt exists whether the research was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, the authors must explain the rationale for their approach and demonstrate that the institutional review body explicitly approved the doubtful aspects of the study. Approval by a responsible review committee does not preclude editors from forming their own judgment whether the conduct of the research was appropriate.

Patients have a right to privacy that should not be violated without informed consent. Identifying information, including names, initials, or hospital numbers, should not be published in written descriptions, photographs, or pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and the patient (or parent or guardian) gives written informed consent for publication. Informed consent for this purpose requires that an identifiable patient be shown the manuscript to be published. Authors should disclose to these patients whether any potential identifiable material might be available via the Internet as well as in print after publication. Patient consent should be written and archived with the journal, the authors, or both, as dictated by local regulations or laws. Applicable laws vary from locale to locale, and journals should establish their own policies with legal guidance. Since a journal that archives the consent will be aware of patient identity, some journals may decide

that patient confidentiality is better guarded by having the author archive the consent and instead providing the journal with a written statement that attests that they have received and archived written patient consent.

Nonessential identifying details should be omitted. Informed consent should be obtained if there is any doubt that anonymity can be maintained. For example, masking the eye region in photographs of patients is inadequate protection of anonymity. If identifying characteristics are de-identified, authors should provide assurance, and editors should so note that such changes do not distort scientific meaning.

The requirement for informed consent should be included in the journal's instructions for authors. When informed consent has been obtained, it should be indicated in the published article.

When reporting experiments on animals, authors should indicate whether institutional and national standards for the care and use of laboratory animals were followed. Further guidance on animal research ethics is available from the International Association of Veterinary Editors' Consensus Author Guidelines on Animal Ethics and Welfare.

Copyright

When the article is accepted for publication is mandatory the submission of a scanned document, signed by all authors, with the sharing of copyright between authors and

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 Corresponding Author will be notified by email regarding the reception of the manuscript and any editorial decision. All submitted manuscripts are initially

Guidelines for Authors

reviewed by the editor of J Soc Port Dermatol Venereol. The manuscripts will be assessed under the following criteria: originality, relevance, clarity, appropriate study method, valid data, adequate and data supported conclusions, importance, meaningful and scientific contribution to a specific J Soc Port Dermatol Venereol.

Reviewers should declare their conflicts of interest and recuse themselves from the peer-review process if a conflict exists.

The manuscript should not have been published, in whole or in part, nor submitted for publication elsewhere. The J Soc Port Dermatol Venereol follows a strict single blind peer-review process. Experts in the relevant area of the manuscript will be requested to draw their comments, including acceptance suggestion, conditioned acceptance to minor or important modifications, or rejection. In this assessment process, the manuscript may be:

- a) Accepted without any modifications;
- b) Accepted after minor modifications suggested by the scientific advisors;
- c) Suggest re-submission after extended reviewing
- d) Rejected.

The following schedule is established in this process: After receiving the manuscript, the Editor-in-Chief, or one of the Associate Editors will send the manuscript to at least two reviewers, assuming that it meets publication rules and editorial policy. It may be rejected at this stage, without being sent to reviewers.

When receiving the acceptance communication, the Authors should immediately email the copyright transfer form found at the site of J Soc Port Dermatol Venereol, completed and signed by all Authors.

The reviewer will be asked to answer the Editor in a maximum of six to eight weeks, stating his comments on the manuscript under revision, including his suggestion regarding the acceptance or rejection of the work. Within a period of two weeks, the Editorial Council will take a decision which may entail acceptance with no further modifications, may include reviewers comments so the Authors may proceed according to what is indicated or may indicate manuscript rejection. Authors will have a period of 20 days to submit a new written version of the manuscript, addressing the modifications suggested by the reviewers and by the Editorial Council. When any modification is proposed, the Authors should email the Editor, in a maximal period of twenty days, with all the requested answers in addition to a written version of the manuscript with the inserted modifications in a different colour.

The Editor-in-Chief will have a period of 15 days to reach a decision about the new version: rejecting or accepting the manuscript in its new version or submitting to one or more external reviewers whose opinion may or may not meet the first revision.

In case the manuscript has to be re-sent for an external revision, the experts will have a period of four weeks to send their comments and their suggestion regarding the acceptance or rejection for publication.

According to the suggestions of the reviewers, the Editor-in-Chief may accept the manuscript in this new version, may reject or ask for modifications once again. In the latter case, the Authors shall have a period of one month to submit a reviewed version, which may, in case the Editor-in-chief so determines, be subjected to another revision process by external experts.

In case of being accepted, in any of the referred stages, the decision will be sent to the Corresponding Author. In a period of less than one month, the Editorial Council will send the manuscript for revision by the Authors with the final format, not including citation details. The Authors will have a period of five days for the text revision and to communicate any typographical error. At this stage, the Authors are not allowed to do any relevant modification, beyond any corrections of minor typographical and/or spelling mistakes. Data changes in graphs, tables or text, etc., are not allowed.

After the Authors provide an answer, or if there has been no answer, the manuscript is considered completed, after the above-mentioned five day period.

At the revision stage of proofreading, any relevant change in the manuscript will not be accepted and may mean further rejection by decision of the Editor-in-Chief. Any transcription of images, tables or charts from other publications must meet prior authorization by the original authors, meeting copyright rules.

The editor will be responsible for maintaining quality, ethics, relevance and the up-to-date content of the journal. Upon manuscript submission, confidentiality will be ensured by the editors and by all persons involved in peer-review.

The reviewers advise and formulate recommendations; the editor is responsible for the final decision. The Editor-in-Chief has full editorial independence

All peer-review elements should act according to the highest ethical patterns.

Preparation of Manuscripts

Before you begin the Study

The J Soc Port Dermatol Venereol recommends the guidelines for publication of the EQUATOR network (<http://www.equator-network.org>), including the CONSORT statement and its extensions (randomized, <http://www.consort-statement.org/>), STROBE (observational studies and cohort studies, case-control, <http://www.strobe-statement.org/>), STARD (diagnostic accuracy studies, <http://www.stard-statement.org/>), PRISMA (systematic reviews and meta-analyses, <http://www.prisma-statement.org/>), SQUIRE (quality improvement studies, <http://www.squire-statement.org/>) and CARE (clinical cases, <http://www.care-statement.org/>).

The reporting of statistical aspects of the studies must be in accordance with the Statistical Analysis and Methods in the Published Literature (SAMPL Guidelines, <http://www.equator-network.org/2013/02/11/sampl-guidelines-for-statistical-reporting/>).

All manuscripts that are not in accordance with the following instructions can be rejected or sent for changes before being reviewed by the editorial board.

The manuscript must be submitted online through "Online Submissions" at <http://revista.spdv.com.pt/>

Cover Letter

The corresponding author must provide a Cover Letter indicating that all authors acknowledge their familiarity with these Instructions and agree to the contents of the submitted paper. Conflict of Interest information must also be provided.

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

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.

Title Page (Page 1)

a) Article Title in English and in Portuguese – Article's title shall be short, clear and straightforward. When needed, a subtitle may be used.

- b) First name, middle initial and last name of each author, with their highest academic degree (M.D., Ph.D., etc.), academic rank (Professor, Associate Professor, etc.) and institutional affiliations.
- c) Disclosure of funding received for the work from any organizations. Provide both the name and location of each funding agency/source.
- d) Name, mailing address, phone and fax numbers, and e-mail address of the corresponding author.
- e) An Abbreviated Title (running head) that states the essence of the article (< 50 characters).

Second Page

- a) Title
- b) Abstract in English and in Portuguese

The abstract of Original Articles should contain four labeled paragraphs: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion and Conclusions.

The abstract of Original Articles should not exceed 250 words - will be structured.

Review Articles, and Continuing Medical Education require a structured abstract up to 350 words.

Case Reports require an unstructured, one or two paragraph summary of the key points of the article. Case Reports up to 150 words abstract.

- a) Three to ten keywords should be included under the heading Keywords in Portuguese and in English. They should be in alphabetical order and must be classified according to MESH keywords (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Please do not simply list words you think are keywords.

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).

Guidelines for Authors

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 a 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 this two subspecialties with interest to dermatology. The text should not exceed 1.1000 words, excluding illustrations and references. A maximum of two Tables/Figures and 15 bibliographic references is permitted.

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

Abbreviations must not be used in the Title or Abstract. The full term for which an abbreviations 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 ($^{\circ}$ C). Blood pressures should be given in millimeters of mercury (mmHg).

Units of Measurement

Measurements of length, height, weight, and volume should be reported in metric units (meter, kilogram, or liter) or their decimal multiples.

All measurements must comply with the International System of Units (SI). Temperatures should be in degrees Celsius. Blood pressures should be in millimeters of mercury.

Abbreviations and Symbols

Use only standard abbreviations; use of non-standard abbreviations can be confusing to readers. Avoid abbreviations in the title of the manuscript. The spelled-out abbreviation followed by the abbreviation in parenthesis should be used on first mention unless the abbreviation is a standard unit of measurement.

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.

Guidelines for Authors

References

Authors are responsible for the accuracy and completeness of citations.

Number references consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Identify references in the text, tables and legends using superscripted Arabic numerals that are placed after the punctuation. References cited only in tables or in legends to figures should be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text of the particular table or illustration

The full citations must be listed in numerical order at the end of the text.

Use the Vancouver reference system as adopted by the US National Library of Medicine ensuring that all journal titles conform to National Library of Medicine approved abbreviations (see <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>).

Include only references accessible to all readers. Articles published without peer review, or unpublished observations and personal communications should not be used as references, although references to communications may be inserted (in parentheses) in the text.

Manuscripts in preparation or submitted for publication are never acceptable as references. If you cite accepted manuscripts "In Press" as references, mark them as "In Press".

Notes:

Not indicate month of publication.

In references with 6 or less all Authors should be named. In references with 7 or more authors should be named the first 6 followed by "et al."

Following are some examples of how to include the various types of references.

Examples:

Journal Article:

Name(s) and initials of author(s). Article title. Journal name Year; Volume: 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;63:85-8.

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 ;302:271-82.

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. p.231-45.

Dissertation

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant: 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. *Biostatistics: a methodology for the health sciences*

Guidelines for Authors

[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 should be numbered consecutively according to the order in which they have been cited in the text. If a figure has been published previously, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce it. Permission is required irrespective of authorship or publisher except for documents in the public domain.

Figures require a Legend. In the manuscript, legends for illustrations should be on a separate page, with Arabic numerals corresponding to the illustrations. When symbols, arrows, numbers, or letters are used to identify parts of the illustrations, identify and explain each one clearly in the legend.

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

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

Style and Usage

J Port Soc Dermatol Venereol follows the American Medical Association Manual of Style (10th ed.) in matters of editorial style and usage. All accepted manuscripts are subject to copyediting for conciseness, clarity, grammar, spelling, and J Port Soc Dermatol Venereol style. The corresponding author will receive page proofs to review before publication. If requests for changes are made after the authors have returned corrected proofs. Care should be exercised in this stage of review so as to avoid publication of errata or retractions.

Plagiarism

The Editors of J Port Soc Dermatol Venereol reserve the right to use plagiarism detection software on any submitted material.

Proofs

If the Authors do not state otherwise proofs will be a responsibility of the Editorial Board. In this case they should be made within the period specified by the Editorial Board, depending on the needs of the journal editorial. The authors will receive proofs for publication in PDF format for correction and these should be corrected and returned to the publisher by email within 48 hours receipt.

Corrections

J Port Soc Dermatol Venereol publishes amendments or retractions to an article previously published. After publication, further changes can only be made in the form of an erratum.

If the errors are noted in an article published in an issue, and these require publication of a correction, the corrections will appear on a numbered page and be listed in the Table of Contents.

Retractions

The reviewers and the editors initially assume that authors are reporting work based on honest observations. However, if substantial doubt arises about the honesty or integrity of work, either submitted or published, the editor will inform the authors of the concern, seek clarification, and pursue the issue with the author's sponsoring body and/or employing authority. Consequently, if the sponsoring body and/or employers find a published paper to be fraudulent, the journal will print a retraction. If, however, this method of investigation does not result in a satisfactory conclusion, the editor may choose to conduct his or her own investigation, and may choose to publish an expression of concern about the aspects of the conduct or integrity of the work. The validity of previous work by the author of a fraudulent paper cannot be assumed. Editors may ask the author's institution to assure them of the validity of earlier work published in their journal or to retract it. If this is not done, editors may choose to publish an announcement expressing concern that the validity of previously published work is uncertain.

Commitments

Before submitting a manuscript to J Soc Port

Guidelines for Authors

Dermatol Venereol authors should have in his possession the following documents may be requested by the editorial staff:

- Informed consent of each participant, if applicable;
- Informed consent for each individual present in photographs, even after trying to hide their identity;
- Authorization to play / use previously published material, to reproduce previously published illustrations;

- Declaration of approval of the ethics committees of the institutions involved, if applicable.

Final Note: For a fuller clarification of this matter, a reading of the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations), available in <http://www.ICMJE.org>

Revised Instructions in January 2015

EDITORIAL

- Renovar e indexar a Revista da SPDV** 27

EDUCAÇÃO MÉDICA CONTÍNUA

- Ensaio Clínico em Dermatologia – Parte I**
Artur César, Alberto Mota, Filomena Azevedo 29

ARTIGO DE OPINIÃO

- O Doente, A Consulta e Aspectos Médico-Legais em Dermatologia Cosmética**
Rui Tavares Bello 37

ARTIGOS DE REVISÃO

- Urticária Crónica – Novas Perspectivas Terapêuticas**
Paulo Filipe 55

- A Ecografia no Estadiamento e Seguimento do Melanoma Cutâneo**
Joana Cabete, Vasco Serrão, Alexandre João, Stefan Rapprich 63

ARTIGOS ORIGINAIS

- Fibroxantoma Atípico – Revisão Clínico-Patológica**
Ana Marta António, João Alves, Diogo Matos, João Goulão, Elvira Bártolo 71

- Histiocitofibroma na Face – Um Diagnóstico Inesperado**
Catarina Araújo, M. A. Henriques, Esmeralda Vale, Isabel Viana 79

- Melanoma Maligno - Análise Retrospectiva 2006-2013**
Diogo Matos, João Alves, Ana Marta António, Elvira Bártolo 89

DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA

- Verrugas Anogenitais na Criança – Um Desafio Diagnóstico**
Rita Belo Morais, Margarida Valério, Cristina Amaro 97

Esclerodermia Juvenil

- Chan I Lym, Glaura Tinoco Plata, Fernanda Silveira Costa, Mariana de Campos Razé,
 Michelle Cristine de Souza, Rafael Figueiredo Gatti, Carlos Gustavo Carneiro de Castro* 105

DERMATOSCOPIA

- Achados Dermatoscópicos no Líquen Estriado**
*Carlos Gustavo Carneiro de Castro, Dayana Monteiro Coutinho, Aline Serruya,
 Fernanda Lourenço Prestes, Lara Braga, Glaura Tinoco Plata* 109

Sumário

Diagnóstico pela Dermatoscopia de Doença de Bowen em Paciente HIV Positivo <i>Bárbara Agonio, Alex Panizza Jálkh, Maiko Ramos Maia, Laryssa Madeira de Araújo</i>	115
GRUPO PARA O ESTUDO E INVESTIGAÇÃO DAS DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS (GEIDST)	
Dermite de Contacto Alérgica a uma Sombra das Pálpebras <i>Catarina Araújo, Cristina Resende, Teresa Pereira, Celeste Brito</i>	119
Eczema de Contacto Alérgico a Artroplastias – Uma Raridade ou uma Entidade Subdiagnosticada? <i>Cristina Resende, R. Santos, Teresa Pereira, Catarina Araújo, N. Tavares, Celeste Brito</i>	123
CASOS CLÍNICOS	
Pigmentação Melanocítica em Cicatrizes de Excisão de Melanoma Maligno – A Propósito de Três Casos Clínicos <i>Cristina Resende, Goreti Catorze, Cristina Claro, Isabel Viana</i>	127
Nevo Azul em Placa – Uma Variante Singular de Nevo Azul <i>Inês Coutinho, Leonor Ramos, Rita Gameiro, Ricardo Vieira, José Carlos Cardoso, Óscar Tellechea</i>	133
Dermatose Febril – Um Diagnóstico a Não Esquecer <i>Pedro Mendes-Bastos, Vasco Coelho-Macias, Cândida Fernandes, Jorge Cardoso</i>	141
Psoríase em Placas em Doente com Síndrome de Down – Potencial Patofisiologia Comum e Dificuldade de Tratamento <i>Catarina Araújo, Cristina Resende, Ana Paula Vieira, José Carlos Fernandes, Celeste Brito</i>	147
QUAL O SEU DIAGNÓSTICO?	
Placas Assintomáticas no Couro Cabeludo <i>Tiago Mestre, F. Assis Pacheco, Jorge Cardoso</i>	151
Lesões Anulares no Escroto <i>Leonor Ramos Ana, Brinca, Margarida Gonçalo, Hugo Oliveira, J Reis, Américo Figueiredo</i>	155
Lesões Pápulo-Nodulares dos Membros Inferiores <i>Leonor Ramos, MM Canelas, Ricardo Vieira, JP Reis, Óscar Tellechea, Américo Figueiredo</i>	159
CARTA AO EDITOR	
Provável Relação entre Duas Doenças Auto-Imunes: Esclerose Múltipla e Penfigóide Bolhoso <i>Cristina Resende, Catarina Araújo, Ana Paula Vieira, Celeste Brito</i>	163

EDITORIAL

- Indexing at Medline of the Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology** 27

CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION

- Clinical Trials in Dermatology – Part I**
Artur César, Alberto Mota, Filomena Azevedo 29

OPINION ARTICLE

- The Patient, Medical Practice and Medical Responsibility in Cosmetic Dermatology**
Rui Tavares Bello 37

REVIEW ARTICLES

- New Dermatological Treatment for Chronic Urticaria**
Paulo Filipe 55

- Ultrasonography for Locoregional Staging and Follow-up of Cutaneous Melanoma**
Joana Cabete, Vasco Serrão, Alexandre João, Stefan Rapprich 63

ORIGINAL ARTICLES

- Atypical Fibroxanthoma - A Clinicopathological Review**
Ana Marta António, João Alves, Diogo Matos, João Goulão, Elvira Bárto 71

- Fibrous Histiocytoma arising on the Face – An Unexpected Diagnosis**
Catarina Araújo, M. A. Henriques, Esmeralda Vale, Isabel Viana 79

- Malignant Melanoma: Retrospective Analysis 2006-2013**
Diogo Matos, João Alves, Ana Marta António, Elvira Bárto 89

PEDIATRIC DERMATOLOGY

- Anogenital Warts in Children – A Challenging Diagnosis**
Rita Belo Morais, Margarida Valério, Cristina Amaro 97

Juvenile Scleroderma

- Chan I Lym, Glaura Tinoco Plata, Fernanda Silveira Costa, Mariana de Campos Razé, Michelle Cristine de Souza, Rafael Figueiredo Gatti, Carlos Gustavo Carneiro de Castro* 105

DERMOSCOPY

- Dermoscopy Findings in Lichen Striatus**
Carlos Gustavo Carneiro de Castro, Dayana Monteiro Coutinho, Aline Serruya, Fernanda Lourenço Prestes, Lara Braga, Glaura Tinoco Plata 109

Contents

Dermoscopy for Diagnosis of Bowen's Disease in HIV Positive Patients <i>Bárbara Agonio, Alex Panizza Jálkh, Maiko Ramos Maia, Laryssa Madeira de Araújo</i>	115
PORTUGUESE GROUP FOR THE STUDY OF CONTACT DERMATITIS	
Allergic Contact Dermatitis to an Eyelid Shadow <i>Catarina Araújo, Cristina Resende, Teresa Pereira, Celeste Brito</i>	119
Allergic Contact Dermatitis to Arthroplasties – A Rarity or a Subdiagnosed Entity? <i>Cristina Resende, R. Santos, Teresa Pereira, Catarina Araújo, N. Tavares, Celeste Brito</i>	123
CASE REPORTS	
Melanotic Pigmentation in Excision Scars of Malignant Melanoma – Three Case Reports <i>Cristina Resende, Goreti Catorze, Cristina Claro, Isabel Viana</i>	127
Plaque-type Blue Nevus – A singular Variant of Blue Nevus <i>Inês Coutinho, Leonor Ramos, Rita Gameiro, Ricardo Vieira, José Carlos Cardoso, Óscar Tellechea</i>	133
Febrile Dermatositis – A Diagnosis Not to Forget <i>Pedro Mendes-Bastos, Vasco Coelho-Macias, Cândida Fernandes, Jorge Cardoso</i>	141
Plaque Psoriasis in a Patient with Down Syndrome – Potential Common Pathophysiology and Treatment Difficulty <i>Catarina Araújo, Cristina Resende, Ana Paula Vieira, José Carlos Fernandes, Celeste Brito</i>	147
DERMATOLOGY QUIZ	
Asymptomatic Flesh-colored Plaques on the Scalp <i>Tiago Mestre, F. Assis Pacheco, Jorge Cardoso</i>	151
Annular Lesions restricted to the Penis and Scrotum <i>Leonor Ramos Ana, Brinca, Margarida Gonçalves, Hugo Oliveira, J Reis, Américo Figueiredo</i>	155
Papulo-Nodules located to both Lower Extremities <i>Leonor Ramos, MM Canelas, Ricardo Vieira, JP Reis, Óscar Tellechea, Américo Figueiredo</i>	159
LETTER TO THE EDITOR	
A Probably Relationship between Two Auto-Immune Diseases: Multiple Sclerosis and Bullous Pemphigoid <i>Cristina Resende, Catarina Araújo, Ana Paula Vieira, Celeste Brito</i>	163

RENOVAR E INDEXAR A REVISTA DA SPDV

INDEXING AT MEDLINE OF THE JOURNAL OF THE PORTUGUESE SOCIETY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLGY

Caros colegas

Desde a sua fundação, há mais de meio século, e até ao presente a Dermatologia Nacional tem mantido atividade científica regular e de elevada qualidade, traduzida nas participadas reuniões científicas e congressos organizados pela Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia (SPDV) ou pelos seus grupos de trabalho, além da crescente participação de Dermatologistas Portugueses em grupos de trabalho, reuniões e publicações internacionais.

A Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia, em continuação dos Trabalhos da SPDV, tem-se esforçado para espelhar esta atividade mas a sua não indexação na Medline tem sido um forte entrave à escolha da nossa revista para publicitação do trabalho nacional. Estamos já indexados no IRMP – Index das Revistas Médicas Portuguesas, no ICMJE – *International Committee of Medical Journal Editors* – e só por um erro técnico perdemos transitoriamente a indexação na Scielo – *Scientific Electronic Library online*. Estivemos muito perto de conseguir a indexação na Medline e em breve vamos fazer nova tentativa. Para atingirmos este objetivo necessitamos da colaboração de todos os Dermatologistas Nacionais.

Vamos publicar os nossos trabalhos de investigação, os nossos estudos clínicos, os nossos casos clínicos na Nossa revista. Vamos elaborar mais artigos de revisão com referências atualizadas e, eventualmente, em colaboração com colegas estrangeiros reconhecidos na matéria. A escrita em inglês, cada vez acessível a maior número de colegas, pode e deve progressivamente substituir a nossa língua para aumentar a visibilidade da revista fora de portas, sem prejuízo de mantermos a nossa identidade. A Língua Portuguesa continuará a figurar em muitas partes da revista em paralelo com a língua inglesa.

A renovação do Corpo Editorial com a inclusão de colegas dos principais centros do país, colegas experientes mais jovens mas com ideias refrescadas e de grande dinamismo, vai permitir a apreciação imparcial e criteriosa de todos os trabalhos submetidos com o intuito de os valorizar. Só com o contributo de todos e a discussão aberta das questões científicas resulta uma Revista melhor com conseqüente benefício para a Dermatologia Nacional e, em último caso, para os nossos pacientes.

Aproveitamos para agradecer a todos os colegas que têm contribuído para a Revista e, em particular, àqueles que pertenceram ao seu Corpo Editorial nos últimos anos. Gostaríamos de ter todos os Dermatologistas no Conselho Editorial mas, apenas por limitação de número sugerido pelos avaliadores da Medline, tal não é possível. Esperamos, contudo, que todos participem da mesma forma.

Vamos todos publicar ou promover a publicação na Revista da SPDV. É a Revista de todos os Dermatologistas Portugueses e representa a nossa imagem que queremos melhorar.

A Editora chefe
Gabriela M Pinto

A Editora adjunta
Margarida Gonçalves

O Presidente da SPDV
António Massa

ENSAIOS CLÍNICOS EM DERMATOLOGIA – PARTE I

Artur César^{1,2}, Alberto Mota^{1,2}, Filomena Azevedo¹

¹Serviço de Dermatologia e Venereologia/Department of Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar São João EPE, Porto/Oporto, Portugal

²Faculdade de Medicina, Universidade do Porto/Medical School, Oporto University, Portugal

RESUMO – O crescente número dos ensaios clínicos na área dermatológica exige do dermatologista a capacidade de avaliar a qualidade, compreender, e sintetizar informações de diferentes fontes para decidir sobre as estratégias terapêuticas/diagnósticas. Este artigo de educação médica contínua aborda os princípios básicos, considerados relevantes e adaptados à área dermatológica, fundamentais na interpretação dos resultados dos ensaios clínicos. A parte I deste artigo explora os diferentes desenhos de estudo e aborda o seu impacto nos resultados.

PALAVRAS-CHAVE – Ensaaios clínicos; Análise estatística; Desenho de estudo.

CLINICAL TRIALS IN DERMATOLOGY – PART I

ABSTRACT – The increasing number of clinical trials in dermatology requires from the dermatologist the ability to evaluate the quality, understand, and synthesize information from multiple sources in order to make decisions regarding the therapeutic/diagnostic strategies. This medical education article explains basic principles, relevant and adapted to the dermatology area, fundamental to an appropriate interpretation of outcomes of clinical trials. Part I of this article looks at the different study designs and their impact on results.

KEY-WORDS – Clinical trials; Data interpretation, statistical; Research design.

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 - Novembro/November 2014; Aceite/Accepted – Dezembro/December 2014

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

Correspondência:

Dr. Artur Jorge Fernandes César
Serviço de Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar São João EPE
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto, Portugal
Tel.: 00351225512117
Email: arturjfc@gmail.com

Educação Médica Contínua

1. INTRODUÇÃO

Assistiu-se nos últimos anos, particularmente a partir da década de 90, a um incremento no número e qualidade dos ensaios clínicos na área dermatológica. Este facto reflete não só o desenvolvimento natural da Medicina e da indústria Farmacêutica, mas também a necessidade crescente de as decisões médicas em termos terapêuticos se alicerçarem em conclusões que derivem de observações controladas por métodos científicos e que, por esse facto, possam ser validadas e reproduzidas de forma independente. Esta necessidade, condicionada pelo carácter científico da Medicina e, também, por pressões económicas, levou ao engrandecimento da denominada Medicina Baseada na Evidência (do inglês, *Evidence-based Medicine*). Infelizmente, a má qualidade de muitos dos ensaios clínicos, a omnipresença da indústria Farmacêutica na execução dos mesmos, motivada pelos elevados custos envolvidos, aliadas à ausência de familiarização de muitos médicos, principais decisores terapêuticos, com os aspetos que devem relevar na interpretação dos resultados, são fatores que contribuem, se não forem correctamente enquadrados, para uma espécie de "Medicina Enviesada da Evidência" (*Evidence-"biased" Medicine*). Mesmo assim, é importante lembrar que a *Evidence-based Medicine* sofre de um significativo viés de selecção, na medida em que há uma tendência notória para que apenas os estudos com resultados mais expressivos ou estatisticamente significativos, tenham as suas conclusões divulgadas, enquanto muitos daqueles estudos com resultados menos significativos jamais são publicados.

Este artigo de educação médica contínua não tem por objetivo fazer uma revisão exaustiva sobre ensaios clínicos, mas abordar princípios básicos, considerados relevantes e adaptados à área dermatológica, de forma a assistir o dermatologista na interpretação dos resultados de eficácia e de segurança dos vários tipos de ensaios clínicos que são o *gold-standard* para o estabelecimento de uma relação causal entre uma intervenção e um resultado.

A parte I deste artigo explora os diferentes desenhos de estudo e aborda o seu impacto nos resultados e validade. A parte II (que será publicada no próximo número da Revista da SPDV) tem por principais objectivos explicar os métodos utilizados na análise dos dados obtidos em ensaios clínicos e o seu impacto nas conclusões de cada estudo.

No final do artigo encontram-se as definições dos termos utilizados no texto (sublinhados).

ENSAIOS EXPLORATÓRIOS

Os ensaios exploratórios visam, sobretudo, obter informação preliminar sobre a segurança e a eficácia de uma determinada intervenção e aferir o intervalo posológico mais adequado para posterior avaliação. Tendem a ser relativamente pequenos e pouco rígidos, nomeadamente no que respeita à ocultação ou à aleatorização. Estes ensaios dividem-se em ensaios de fase I e de fase II¹.

1.1. Ensaio de fase I

Não avultam os ensaios clínicos de fase I reportados no âmbito da Dermatologia. Com os mesmos pretende-se, principalmente, avaliar parâmetros farmacocinéticos e alguns efeitos farmacodinâmicos, maioritariamente adversos, de produtos tópicos aplicados em voluntários sãos ou, mais infrequentemente, em doentes.

No caso dos **estudos farmacocinéticos** (o que "o organismo faz ao fármaco") é de realçar a importância da denominada barreira cutânea, constituída, sobretudo, pelo envelope cornificado do estrato córneo e pelos lípidos intercelulares que têm origem nos corpos lamelares do estrato granuloso. O grau de penetração do fármaco é muitas vezes avaliado na presença e na ausência do estrato córneo (o qual pode ser "eliminado" pelo método do *stape-stripping*, por exemplo) ou sob oclusão (esta aumenta a permeação do fármaco por incrementar a separação dos corneócitos). A microdiálise é um dos métodos usados para determinar a concentração do fármaco na derme após a aplicação tópica. O uso de substâncias radiomarcadas é outro método alternativo para o estudo da penetração transcutânea de fármacos.

Em relação à **farmacodinamia** (o que "o fármaco faz ao organismo") avalia-se, em particular, a aceitabilidade e a tolerabilidade da formulação tópica, em termos de efeitos irritativos ou alérgicos. Para tal recorre-se a métodos de avaliação subjectiva (escalas de eritema, infiltração e descamação, por exemplo) e a outros mais objectivos, tais como testes epicutâneos (*patch*), colorimetria (avalia o eritema) e fluxometria por laser *Doppler* (avalia a hiperemia e o fluxo vascular em geral). Na avaliação do impacto da formulação tópica na integridade da barreira cutânea, recorre-se a testes como a medição da perda transepidermica de água (evaporímetro e câmara ventilada) ou do grau de hidratação dos corneócitos (corneometria por capacitância eléctrica), na ausência e após a aplicação de agentes potenciadores da penetração química transcutânea, tais como o dimetilsulfóxido

Educação Médica Contínua

(DMSO) e o laurilssulfato de sódio. Outro teste com interesse na avaliação da barreira cutânea é o da resistência à aplicação de bases (avalia o grau de lesão da barreira após a aplicação de hidróxido de sódio, em particular). Contudo, alguns autores questionam a correlação entre a medição da perda transepidermica de água e a permeabilidade da barreira cutânea. Por vezes, métodos mais invasivos, como a biópsia cutânea, tornam-se necessários para se determinarem os níveis intracutâneos de marcadores inflamatórios e de indicadores da diferenciação ou proliferação celulares, nomeadamente através da citometria do fluxo e do RT-PCR, entre outros. Outro exemplo clássico na Dermatologia é o recurso ao teste da vasoconstricção de McKenzie para aferir a potência *M* de novos corticosteróides tópicos. Este teste é dos poucos **marcadores substitutivos** (*surrogate markers*) validados para o estudo de bioequivalência das formulações tópicas de corticosteróides, nomeadamente de medicamentos genéricos, uma vez que tais marcadores faltam para a avaliação de outros tópicos. Quando se pretende apenas uma acção local, as concentrações plasmáticas mensuráveis do fármaco após a sua aplicação tópica, as quais traduzem a sua absorção sistémica significativa, podem ser consideradas indesejáveis. É o caso, por exemplo, dos imunossuppressores que atuam por inibição da calcineurina, nomeadamente o tacrolimus e o pimecrolimus, usados no tratamento da dermatite atópica. Neste caso os estudos de fase I avaliam as concentrações plasmáticas e a **área sob a curva concentração-tempo** (AUC ou *Area Under the Curve*), após a aplicação de várias concentrações do fármaco em 100% da superfície corporal.

Quando controlados por **placebo**, o que é infrequente, a maioria dos estudos de fase I recorre ao mesmo voluntário para testar o produto activo e o seu controlo, isto é o controlo é maioritariamente intra-sujeito, o que reduz os custos envolvidos.

1.2. Ensaio de fase II

Pretende-se que estes sejam os primeiros estudos clínicos exploratórios, mas controlados, envolvendo habitualmente grupos de doentes não muito numerosos, de modo a avaliar o benefício clínico da intervenção em estudo, o esquema terapêutico mais adequado e, ainda, fornecer os primeiros dados sobre efeitos laterais. Muitos dos ensaios clínicos em Dermatologia, incluindo os **aleatorizados**, incluem-se nesta definição.

Na avaliação de fármacos de aplicação tópica, um grande número destes estudos recorre ao mesmo sujeito-doente para testar o produto ativo e o seu controlo,

quer de forma sequencial no tempo (separadas por um período de lavagem ou *washout*) nos denominados ensaios cruzados, quer em paralelo, comparando, assim, uma área do tegumento cutâneo com outra homóloga contralateral (metade do couro cabeludo, hemicorpo, membro superior ou inferior, quadrante, etc.). Esta metodologia oferece várias vantagens, nomeadamente um menor número de doentes a recrutar para se obter a mesma potência estatística, menor heterogeneidade da população em estudo e uma melhor adequação do estudo ao carácter ondulante que caracteriza o curso de várias dermatoses crónicas, isto é as que evoluem por períodos de agudização e de remissão, no caso específico do desenho dos **ensaios cruzados**. Contudo, vários problemas se colocam com esta abordagem, em particular éticos, pois o doente não está a receber de forma homogénea no tempo e no espaço um tratamento alegadamente adequado, pelo que estes estudos deverão ser reservados para avaliações de curto prazo. Por outro lado, o número de abandonos tende a ser maior, devido a uma menor aceitação destes métodos por parte dos doentes, o que se poderá reflectir de forma relevante no processamento dos dados. Há, ainda, a considerar a possibilidade de ocorrer contaminação cruzada entre as áreas sob comparação e de possíveis efeitos sistémicos confundirem os resultados. No caso dos **ensaios cruzados**, o denominado período de lavagem pode não ter uma duração suficiente para atenuar os efeitos da intervenção anterior, o que compromete a análise comparativa. Acresce que estes estudos impõem a reunião de certas condições, nomeadamente a necessidade de um carácter simétrico da dermatose em estudo e que os critérios de avaliação da eficácia sejam mais adequados a alterações de curto prazo na evolução da doença, situação que promove o recurso a critérios e **marcadores substitutivos**.

ENSAIOS CONFIRMATÓRIOS

Por oposição aos ensaios exploratórios previamente descritos, os ensaios confirmatórios, são executados numa fase mais avançada da avaliação de uma determinada intervenção com o intuito de confirmar a eficácia e a segurança.

1.3. Estudos de fase III

Consideram-se estudos confirmatórios, controlados e **aleatorizados**, que envolvem um maior número de doentes e um período de tempo superior aos

Educação Médica Contínua

estudos de fase II. Contudo, em Dermatologia, a clara distinção entre estudos controlados de fase II e III nem sempre é possível, dado o número restrito de doentes envolvidos nos estudos, o período de avaliação ser muitas vezes relativamente curto e, por esse motivo, o recurso a critérios e **marcadores substitutivos** ser frequente. Por outro lado, há situações em que o recrutamento de doentes para a realização de estudos de fase III é muito difícil, dada a baixa incidência da doença, como é o caso da necrólise epidérmica tóxica.

1.3.1. Objectivos e desenho do estudo

Os ensaios de fase III devem pré-definir claramente o(s) critério(s) ou objectivo(s) primário(s) e secundário(s) de eficácia, os quais devem ser preferencialmente pouco numerosos, para não aumentar o número de fatores de confundimento, isto é devem definir de forma estruturada a questão-problema principal que o ensaio visa responder. No entanto, por vezes é necessário definir múltiplos objectivos para uma avaliação cabal da eficácia em dermatoses multifacetadas, como é o caso da acne, na qual coexistem lesões comedónicas, inflamatórias e cicatriciais, por exemplo. Numa doença crónica, em que a cura não é expectável num horizonte temporal curto, é muito importante definirem-se com precisão os **critérios, objetivos e metas de curto, médio e de longo prazo**. Os de longo prazo são particularmente importantes no contexto de uma doença crónica que evolui por surtos, uma vez que traduzem, geralmente, a manutenção da remissão ou da melhoria clínica, enquanto os de curto ou médio prazo reflectem, sobretudo, a proporção de doentes que alcançam essa mesma melhoria ou remissão.

Os objectivos do estudo determinam qual o **desenho de estudo** a utilizar². Nos ensaios clínicos dermatológicos, comparativos, podemos encontrar diversos estudos de desenho clássico, como o **paralelo**, o mais comum, e o **cruzado**. O desenho de estudo mais informativo sobre a eficácia de uma intervenção é aquele que permite a comparação entre o fármaco, a terapia *gold-standard* para a patologia em causa e o veículo/placebo¹. Apesar disto, frequentemente os ensaios clínicos em Dermatologia não são desenhados com o objetivo de comparar com a terapêutica *gold-standard*, mas sim para demonstrar que o fármaco é mais eficaz que o seu próprio veículo. Isto prende-se, em parte, com as restrições em termos amostrais, já que a demonstração de superioridade em relação à terapêutica *gold-standard*, na maioria dos casos, exigiria amostras de dimensões proibitivas.

Como já referido para os de fase II, muitos ensaios

de fase III usam simultaneamente o próprio **doente-sujeito como controlo** (ver acima). Por outro lado, há situações em que o **desenho fatorial** do ensaio clínico é desejável, como é o caso da dermatite atópica e da psoríase em que, para além da abordagem terapêutica poder ser diferente na fase de remissão e de manutenção, várias intervenções simultâneas ou sequenciais de diferente natureza (fototerapia, corticosteróides, inibidores da calcineurina, dieta, etc.) podem ser relevantes no controlo da doença a médio e a longo prazo. Assim, haveria interesse em **aleatorizar** os doentes a todas as combinações possíveis de intervenções. O **desenho fatorial** é também desejável quando a formulação tópica em estudo é composta por mais do que um fármaco ativo, como são disso exemplos a associação entre dipropionato de betametasona e o calcipotriol na psoríase e do adapaleno com o peróxido de benzoílo na acne.

1.3.2. Critérios de inclusão e de exclusão

A variabilidade natural nunca pode ser completamente eliminada, mas pode ser reduzida através da definição consistente dos procedimentos do estudo e pela obtenção de um adequado tamanho da amostra^{3,4}. Entre outros aspectos, dada a grande variabilidade de expressão clínica, de extensão e de gravidade de muitas das dermatoses, os critérios de inclusão e de exclusão devem estar clara e detalhadamente definidos nos estudos para se atestar a **homogeneidade da população estudada**. Contudo, são poucos os estudos que referem o número e as razões dos doentes que, tendo sido inicialmente avaliados para participar, foram excluídos do ensaio.

Outra questão importante relaciona-se com a escassez de **standardização na categorização da gravidade ou da extensão da doença** que presidiu à inclusão dos doentes no estudo, a qual dificulta a comparação dos resultados entre diferentes ensaios para uma mesma dermatose. Por exemplo, o nevo melanocítico congénito de tipo gigante é um conhecido potencial precursor de melanoma maligno, mas é definido com base no diâmetro (>20cm), na área (>120cm²) ou no tipo de cirurgia necessária para a sua exérese (plastia com retalho), uma vez que não há uniformidade na definição utilizada nas diferentes publicações sobre o assunto.

1.3.3. Placebo

Em Dermatologia, o recurso ao placebo como controlo é quase a regra nos estudos de fase III, bem como nos de fase II, e infelizmente não avultam os estudos

Educação Médica Contínua

comparativos com os tratamentos já disponíveis para a doença, como seria o desejável. Embora considerado como o **controle padrão** por excelência, o recurso ao placebo levanta algumas questões, nomeadamente éticas, uma vez que muitas vezes o doente não está efetivamente a receber o melhor tratamento de eficácia já demonstrada. Por essa razão, um número maior de abandonos pode ocorrer no braço placebo. Contudo, o uso do placebo em Dermatologia pode ser mais aceitável do que em outras áreas da Medicina, uma vez que as doenças alvo do estudo não são geralmente muito graves, fatais ou transmissíveis, e a maior parte dos estudos são de curta duração. No entanto, a importância crescente do condicionamento da qualidade de vida do doente pela morbilidade da dermatose, desafia este aspeto.

A influência do efeito placebo nas dermatoses é indubitável. Estima-se, por exemplo, que pelo menos 20% dos doentes com psoríase experimentem melhoria com o placebo, independentemente da extensão inicial da doença⁵. Um possível factor influente no efeito placebo é a **motivação do doente** em participar no estudo em causa, facto que deveria ser sondado com mais frequência nos ensaios clínicos. Por outro lado, o tipo e a comodidade da intervenção em estudo é, também, influente na motivação, uma vez que claramente um tratamento pouco invasivo e/ou auto-administrável aumenta o interesse em participar no estudo.

Outra questão relaciona-se com a **natureza do placebo**. Nos tratamentos tópicos, a comparação é feita muitas vezes entre o produto "ativo" e o seu veículo. Acontece, porém, que o veículo da formulação tópica (creme, pomada, etc.) pode ser igualmente "ativo", nomeadamente em termos de efeito emoliente, influenciando o nível de retenção de água na pele. Este aspeto é particularmente importante em dermatoses que se acompanham, precisamente, de xerose cutânea, como é o caso da dermatite atópica, em que a deficiência de filagrina e de ceramidas, em particular, condiciona uma maior perda transcutânea de água.

1.3.4. Ocultação

Há situações em que a **ocultação** se torna difícil nos ensaios dermatológicos, nomeadamente quando se compara o placebo com um fármaco cuja eficácia se acompanha de óbvios e frequentes efeitos laterais, como é o caso da dermatite irritativa dos retinóides tópicos ou mesmo dos seus efeitos sistémicos, ou ainda quando se comparam intervenções de natureza diversa, como a fototerapia com o metrotrexato, no caso da psoríase. Nestes casos deverá explicitar-se que o

investigador que trata o doente é diferente daquele que avalia os resultados, de modo a diminuir o enviesamento resultante da influência subjectiva do investigador no sujeito avaliado.

1.3.5. Aleatorização

Nos tratamentos dermatológicos, a **aleatorização** nos ensaios clínicos ganha particular relevância, dado o facto de as dermatoses serem obviamente visíveis e do doente monitorizar a evolução da sua própria doença, o que pode introduzir subjectividade acrescida, ao mesmo tempo que dificulta a própria **aleatorização**.

Como várias doenças cutâneas são heterogêneas na sua apresentação clínica e no prognóstico, a **aleatorização estratificada em blocos** poderá ser neste caso a mais desejável para diminuir possíveis desequilíbrios na interpretação dos resultados, nomeadamente através da alocação do doente numa categoria pré-determinada (idade, género, estadio da doença, etc.), após a qual se procede à **aleatorização** num determinado braço terapêutico. É fundamental ter em conta que as diferenças demográficas (género, idade, comorbilidades associadas, etc.) podem ter impacto nas respostas ao tratamento. Por outro lado, indivíduos com dermatoses de distinta gravidade e duração podem, de igual modo, ter diferentes respostas ao tratamento. Em termos éticos, e sempre que haja a possibilidade de avaliar os resultados do ensaio num espaço de tempo relativamente curto, a **aleatorização dinâmica** deve ser a preferida. Em todos os casos, a **ocultação da aleatorização** ao investigador é importante para se evitar o **viés** de seleção⁶.

ESTUDOS DE FASE IV - FARMACOVIGILÂNCIA

Como já referido, os ensaios clínicos de fase III são muitas vezes desenhados para se obter a potência estatística necessária para demonstrar a tão pretendida eficácia, mas poderão não ser adequados para detetar diferenças no que concerne a efeitos laterais potencialmente graves, especialmente se estes forem incomuns ou mesmo raros. Os ensaios de fase IV (pós-comercialização) são assim fundamentais para aferir a **segurança e a eficácia a longo prazo**, nomeadamente detectar efeitos laterais potencialmente graves, mas de baixa incidência ou dependentes de certos polimorfismos genéticos (estudados na farmacogenética), os quais podem reformular a relação benefício/risco. Os estudos de fase IV adquirem particular relevância em dermatoses crónicas e inflamatórias, como a

Educação Médica Contínua

dermatite atópica e a psoríase, em que os doentes são submetidos a vários tratamentos de natureza diversa e durante períodos de tempo consideráveis, muitos dos quais interferem com o sistema imunológico cutâneo e sistémico. A ação sinérgica da inflamação crónica e dos tratamentos imunomoduladores pode aumentar a probabilidade de surgirem efeitos laterais relevantes. Um exemplo deste aspeto foi o **estudo de coorte** que envolveu um número considerável de doentes (n=492) e que demonstrou um aumento da incidência, dependente da dose, de cancro cutâneo não melanoma nos doentes submetidos a fototerapia PUVA⁷. Os estudos de **metanálise** (a “análise das análises”), ao compilarem e analisarem criticamente os resultados de vários estudos, podem contribuir para uma avaliação de segurança mais completa e credível. De facto, algumas questões controversas em Dermatologia, relacionadas com a segurança de alguns tratamentos sistémicos, têm sido abordadas em **estudos de coorte** e de **revisão sistematizada** ou de **metanálise**, como são disso exemplos os estudos da ausência de relação entre o uso da isotretinoína e a ideação suicida⁸ e entre o uso dos inibidores da calcineurina tópicos e o risco de cancro cutâneo e sistémico^{9,10}.

CONCLUSÕES

O médico Dermatologista na sua prática clínica diária toma constantes decisões sobre a melhor terapêutica. O que realmente importa é comparar as características individuais do doente com as de outros por ele observados no passado, ou analisados sistematicamente nos ensaios clínicos, pelo que é fundamental estar munido de uma informação credível e útil. Neste sentido o intuito da parte I deste artigo foi fornecer as ferramentas básicas necessárias na avaliação da qualidade formal da informação científica. Deve ser tomada especial atenção à fase do ensaio em avaliação, quais os seus objetivos, o desenho de estudo, os métodos de selecção adoptados e a consistência dos resultados.

Na parte II deste artigo irão ser abordados os principais métodos de avaliação dos dados e o seu processamento estatístico.

DEFINIÇÕES DE TERMOS USADOS NO ARTIGO

1. Ocultação – durante um ensaio, só o sujeito poderá desconhecer que tipo de tratamento recebeu

(ocultação **simples**) ou adicionalmente quem administra o tratamento ao sujeito (**dupla** ocultação), o investigador que avalia a eficácia e a segurança (**tripla** ocultação) e quem for responsável pela análise e estatística dos dados (**quádrupla** ocultação). A quádrupla só se justifica se quem administra o tratamento foi diferente de quem avalia a eficácia e a segurança. A **ocultação da aleatorização** impede o viés de selecção do investigador. Na ausência de ocultação, o ensaio denomina-se de **aberto**.

2. Aleatorização – processo pelo qual os sujeitos são alocados a um determinado grupo de estudo de forma aleatória. Na **aleatorização em blocos**, cada sujeito é distribuído pelos grupos de modo a que os mesmos tenham uma dimensão homogénea no final do período de recrutamento. Este tipo de aleatorização pode, ainda, ser **estratificado** em subgrupos, de acordo com critério(s) pré-definidos (idade, género, etc.). Na **aleatorização dinâmica**, a proporção de sujeitos alocados a determinado grupo altera-se com o decorrer do ensaio, de modo a que um maior número possa ser distribuído no braço terapêutico que está, entretanto, a revelar-se muito mais eficaz.

3. Variável de substituição (surrogate) – variável usada em substituição do objetivo clínico mais significativo. O seu recurso em ensaios clínicos deve-se ao facto de poderem ser mais facilmente mensuradas ou mais rapidamente alcançadas do que os objetivos principais. Os parâmetros biológicos resultantes de uma medição objetiva são indicadores ou marcadores de uma condição clínica ou de uma resposta a um determinado tratamento. A maioria são análises laboratoriais e são muitas vezes usados como variáveis de substituição.

4. Área sob a curva – parâmetro farmacocinético que corresponde à área do gráfico desenhado pela curva de concentração-tempo. Para o seu cálculo, é necessária a determinação de múltiplas concentrações plasmáticas do fármaco ao longo de um determinado período de tempo e o seu valor reflete melhor a exposição sistémica a um determinado fármaco.

5. Estudo cruzado – numa sequência aleatória, cada sujeito é submetido a cada um dos regimes terapêuticos em estudo. Na sua forma mais simplificada, o desenho de estudo cruzado 2X2, cada sujeito recebe cada um dos dois tratamentos em períodos sucessivos, geralmente separados por um período de lavagem ou *washout*.

Educação Médica Contínua

6. Estudo em paralelo – desenho mais comum dos ensaios clínicos, no qual os sujeitos são aleatorizados a receber só um dos regimes terapêuticos em estudo. Diferentes braços terapêuticos podem ser alocados a receber o fármaco em estudo em diferentes posologias, o placebo ou outro fármaco activo contra a dermatose em avaliação.

7. Estudo fatorial – ensaio que compara pelo menos dois tipos de intervenções ou tratamentos em simultâneo. O exemplo mais simples é o desenho fatorial 2X2 no qual cada sujeito é aleatoriamente alocado a um de quatro braços terapêuticos que resultam das combinações possíveis dos dois tratamentos A e B. Estes braços são: A isoladamente; B isoladamente; A e B simultaneamente; nem A nem B. Este desenho permite num só ensaio estudar mais do que uma intervenção e a possível interação entre elas nomeadamente estabelecer características de dose-resposta no uso simultâneo de dois ou mais fármacos.

8. Viés (bias) – refere-se à tendência sistemática de qualquer fator associado com o desenho, execução, análise e avaliação dos resultados de um estudo, criar um desvio das estimativas do efeito da intervenção analisada em relação ao seu valor real. O **viés de seleção** resulta da não ocultação do investigador em relação ao processo de aleatorização.

15. Estudo de coorte – estudo de um determinado grupo de sujeitos, que partilham determinada(s) característica(s) comum(s), ao longo do tempo. Em sentido lato inclui os ensaios clínicos, mas a designação é estritamente utilizada no contexto de estudos epidemiológicos observacionais.

16. Estudo de metanálise – avaliação formal dos resultados de dois ou mais estudos que avaliaram a mesma questão, aplicando métodos estatísticos.

17. Revisão sistematizada – revisão mais completa possível de toda a literatura publicada sobre um

determinado assunto, servindo muitas vezes de suporte às metanálises.

BIBLIOGRAFIA

1. Alosch M, Fritsch K, Soukup M, Wilkin J. Clinical trials and statistical analyses: what should dermatologists look for in a report? *Dermatol Therap.* 2009;22(3):199-203.
2. Clancy MJ. Overview of research designs. *Emerg Med J.* 2002;19(6):546-9.
3. Lachin JM. Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials. *Control Clin Trials.* 1981;2(2):93-113.
4. Schulz KF, Grimes DA. Sample size calculations in randomised trials: mandatory and mystical. *Lancet.* 2005;365(9467):1348-53.
5. Gottlieb AB, Ford RO, Spellman MC. The efficacy and tolerability of clobetasol propionate foam 0.05% in the treatment of mild to moderate plaque-type psoriasis of nonscalp regions. *J Cutaneous Med Surg.* 2003;7(3):185-92.
6. Armitage P. The role of randomization in clinical trials. *Stat Med.* 1982;1(4):345-52.
7. Chuang TY, Heinrich LA, Schultz MD, Reizner GT, Kumm RC, Cripps DJ. PUVA and skin cancer. A historical cohort study on 492 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(2 Pt 1):173-7.
8. Chia CY, Lane W, Chibnall J, Allen A, Siegfried E. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne: a cohort study. *Arch Dermatol.* 2005;141(5):557-60.
9. Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatol Treatt.* 2010;21(3):144-56.
10. Remitz A, Reitamo S. Long-term safety of tacrolimus ointment in atopic dermatitis. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(4):501-6.

Educação Médica Contínua

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

1. O que se entende por randomização?

- a) Seleção de um tamanho amostral adequado ao estudo
- b) Tipo de viés de seleção
- c) Alocação de uma intervenção a um grupo de indivíduos de forma aleatória
- d) Processo de ocultação da intervenção aplicada a cada indivíduo

2) Qual o desenho de estudo mais comum em Dermatologia?

- a) Cruzado
- b) Paralelo
- c) Fatorial

3) Qual das seguintes afirmações referentes ao processo de ocultação é falsa?

- a) Tem por objetivo minimizar vieses de seleção
- b) Tem por objetivo reduzir fatores de confundimento
- c) Num estudo com dupla-ocultação tanto o investigador como o indivíduo desconhecem qual a intervenção que cada indivíduo recebe
- d) Pode ser alcançada com a utilização de um placebo

O DOENTE, A CONSULTA E ASPECTOS MÉDICO-LEGAIS EM DERMATOLOGIA COSMÉTICA*

Rui Tavares Bello

Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology; Serviço de Dermatologia/Dermatology Service, Hospital Militar Principal; Serviço de Dermatologia/Department of Dermatology, Hospital dos Lusíadas, Lisboa, Portugal

*Comunicação apresentada no I Congresso de Dermatologia Cosmética, Lisboa, 19 de Abril de 2013

RESUMO – O exercício profissional dos médicos ocorre actualmente num ambiente restritivo e constrangedor e é alvo de um crescente escrutínio por parte da sociedade. Restrições, exigências e condicionamentos de natureza financeira, regulamentar, burocrática e administrativa subvertem a prática médica, em grau que contrasta de forma flagrante com a liberdade com que exercem profissionais não qualificados de áreas paramédicas ou de formas de medicina ditas complementares ou alternativas. A inevitável conotação estética da pele e a disponibilização de tecnologias e procedimentos cosméticos de alcance ambulatorial vieram permitir a consolidação da área da Dermatologia Cosmética. Área que suscita múltiplas interrogações no plano da relação médico-doente, da litigiosidade, da ética e da deontologia médica. Num registo aberto e reflexivo são enunciadas algumas dessas especificidades, elencadas as principais ameaças inerentes, revisto de forma sumária o enquadramento jurídico e deontológico, suscitados alguns problemas éticos e, finalmente, propostas algumas recomendações.

PALAVRAS-CHAVE – Responsabilidade médica; Consentimento informado; Ética médica; Dermatologia.

THE PATIENT, MEDICAL PRACTICE AND MEDICAL RESPONSIBILITY IN COSMETIC DERMATOLOGY

ABSTRACT – Presently, medical practice - increasingly scrutinized by society - is marked by several constraints and limitations of financial, regulatory, bureaucratic and administrative nature. This restrictive, highly regulated environment, that does subvert classical medical practice, vividly contrasts with the laxity by which diverse nonqualified paramedic professionals of the aesthetic area and of the so called complementary and alternative forms of medicine are allowed to practice. The growing area of Cosmetic Dermatology is diversely and not without controversy judged by dermatologists, as a result of the multiple raised unanswered questions that pertain to patient-doctor relationship, litigancy, ethics and deontology. In an open, reflexive fashion, the main challenges ahead that mainly concern regulatory, judicial and ethical issues are presented. Lastly, some practical recommendations are suggested.

KEY-WORDS – Social responsibility; Informed consent; Ethics, medical; Dermatology.

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.

Artigo de Opinião

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. Rui Tavares Bello

Av. António Augusto Aguiar, 24, 8º Dto

1050 016 Lisboa, Portugal

Email: dermoclinica@netcabo.pt

CIÊNCIA E ARTE

Tradicionalmente vista como uma área da actividade humana para cujo exercício se congregavam um *corpus* de conhecimentos científicos e uma praxis singular sustentada num sistema de valores éticos e deontológicos, a Medicina é comumente designada como uma "ciência e uma arte".

"The practice of medicine is an art based on science" (W. Osler)

Recentemente, a expansão dos conhecimentos nas ciências básicas e na pesquisa experimental primeiro e no raciocínio epidemiológico e bioestatístico depois têm vindo a impor progressivamente uma visão reductionista em que a arte é sacrificada no altar da ciência, de uma ciência que se perspectiva cada vez mais como um conhecimento meramente factual, sustentado e alimentado pelos próprios fundamentos da *medicina baseada na evidência*.

A prática clínica diária e uma reflexão crítica e desapassionada colocam em causa esta visão estreita, limitada e dogmática da ciência médica, antes apelando para a relevância dos clássicos ensinamentos das escolas artísticas, humanísticas e filosóficas.

A um pensamento crítico e racional, uma avaliação e interiorização da *hard evidence* e da experiência individual (*anecdotal evidence*), a valoração da galénica observação contemplativa do doente, a geração de hipóteses e sua discussão aberta e livre devem ser adicionados aspectos reputados de "não-científicos" da medicina como a arte da comunicação, a empatia, a confiança, a adesão e a motivação mas cuja omnipresente importância é decisiva e inquestionável.

"Sendo a última profissão romântica, a Medicina será sempre de melhor Qualidade quando praticada por homens de cultura" (João Cid dos Santos)

Este novo-velho prisma visa naturalmente não se substituir, mas antes complementar a visão, o paradigma actual das ciências médicas - evidência factual, experimental, reproductível e sustentada em estudos aleatorizados e controlados e meta-análises. Visa (re) introduzir as ferramentas para um exercício profissional reflexivo em que a observação e a experiência individuais, a análise crítica do conhecimento e das normas vigentes, a empatia e a comunicação lhe acrescenta densidade, humanidade, eficácia...

O REGRESSO À ARTE

Não estranha pois a tendência que se constata actualmente para incluir nos *curricula* das escolas médicas - como uma *consciousness raising activity* - disciplinas das áreas das humanidades e artes¹, bem como o ensino da ética inserida em programas humanísticos mais vastos que incluem direito, história e artes com enfoque particular na literatura².

*"We learn from the arts by imaginative identification with situations or characters depicted, and by having our imaginations stretched through being made to enter into unfamiliar situations or to see points of view other than our own"*³.

*"...The arts can contribute to whole person understanding in at least three ways. The arts may stimulate: (a) insight into common patterns of response (shared human experiences); (b) Insight into individual difference or uniqueness and (c) enrichment of the Language and thought of the practitioner"*⁴.

*"... a narrativa da doença só é bem entendida quando já se escutaram outras vozes, as vozes da pintura, escultura, ficção, poesia ou da filosofia, pois estas ajudam a aprender o sentido mais profundo do sofrimento, oculto..."*⁵.



Fig 1

A Dermatologia, uma das mais antigas especialidades médicas, vem testemunhando, incorporando e protagonizando as assombrosas conquistas registadas nas ciências médicas - conhecimentos básicos e tecnologias aplicadas. A consolidação de novas dimensões tecnológicas do MÉTODO DERMATOLÓGICO, a descoberta dos mecanismos patogénicos de velhas e novas dermatoses, a aquisição de novos agentes e técnicas de dimensão terapêutica permitiram expandir a especialidade nos planos qualitativo e quantitativo.

Recentemente e *pour cause*, assistiu-se a uma significativa mudança do paradigma do seu exercício - de uma disciplina médica eminentemente contemplativa e descritiva, para uma especialidade mais interventiva, mais "médico-cirúrgica" de pleno direito.

Simultaneamente e em função das normas socio-económico-culturais vigentes, fortemente impulsionado pelos *media*, a dimensão cosmética do órgão pele e, por arrasto, da própria especialidade, passou a ser aclamada e sobrevalorizada.

A DERMATOLOGIA COSMÉTICA

Área que sendo recebida por alguns de nós com estranheza e desconfiança, veio de facto contribuir para

umentar a visibilidade pública da especialidade, atrair novos profissionais e criar novas oportunidades embora, por outro lado, tenha suscitado a emergência de novos problemas e interrogações nos domínios ético, regulamentar, jurídico e da formação e da credenciação...

Mais relevante ainda, a criação de problemas identitários na especialidade, em particular a nossa auto-imagem e a perspectiva que outros têm de nós. De internistas da pele (*skin internists*) evoluímos primeiro para cirurgiões dermatológicos (*dermatosurgeons*) e, depois, para "médicos superficiais" (*superficial doctors*). Mudanças profundas, controversas e demasiado rápidas que chegaram, internamente, a fazer questionar se os dermatologistas cosméticos são ainda médicos (Cri-bier, B. Journées Dermatologiques de Paris, 2008)...

É inquestionável que a Dermatologia Cosmética cai dentro do âmbito da designada e propalada "*Enhancement Medicine*". Esta visa não restaurar a função ou aparência danificadas por doença, malformação ou trauma ("*Medicina Restaurativa*"), mas "... inclui todas as intervenções que não visam curar ou aliviar o sofrimento físico decorrente do funcionamento defeituoso dos órgãos ou sistemas do corpo humano, mas procura beneficiar, alterar ou potenciar as propriedades ou capacidades do organismo normal"⁶. Naturalmente que o artificialismo inerente afronta os quatro objectivos fundamentais que tradicionalmente definem o acto médico, a saber: 1. Prevenir a doença e promover e manter a saúde 2. Aliviar a dor e o sofrimento causados por doenças ou condições patológicas 3. Curar e cuidar dos doentes ou dos que sofrem de doenças incuráveis e 4. Evitar a morte prematura e pugnar por uma morte "pacífica"⁷.

Área complexa e cinzenta por excelência, a Dermatologia Cosmética, enquanto pequeno ramo da "*enhancement medicine*", suscita novos desafios e preocupações éticas. Efectivamente, múltiplos argumentos se digladiam: os detractores verberando que não é ético manter uma prática de aperfeiçoamento (*enhancement medicine*) por tal ferir a prioridade moral e ética de acudir aos doentes verdadeiramente em sofrimento e, conseqüentemente, apoucar o nível de exigência moral da profissão médica; os defensores salientando por um lado, que não é ético limitar o exercício da beneficência à cura das doenças físicas e psicológicas excluindo outras formas de beneficência para que o médico está habilitado de forma única (os dermatologistas, especialistas do órgão pele, quem mais?) e, por outro, que o sofrimento não é apanágio exclusivo das doenças físicas já que os imperativos sociais e *standards* culturais vigentes determinam também aos doentes cosméticos

Artigo de Opinião

níveis significativos de sofrimento e mal-estar. Toda esta controvérsia sobre os limites - éticos e morais, que não técnicos - do exercício médico se adensa adicionalmente se tomarmos em linha de conta a definição programática de Saúde da OMS "...o estado do mais completo bem estar físico, psicológico e social e não apenas a ausência de doença ou enfermidade física"^{8,9}.

Área apaixonante, interrogações intermináveis, respostas lineares e verdades absolutas difíceis se não impossíveis de dar... Talvez tudo se resuma a quesitos que relegam para o foro regulamentar/profissional - formação, capacidade, habilitação, credenciação, expertise, **profissionalismo** - e para o domínio pessoal - ética, deontologia e **integridade**.

SOBRE A MEDICINA, ACTUALMENTE

Já fizemos referência aos extraordinários sucessos registados na arena científica. A irrupção da genómica e proteómica, os avanços tecnológicos registados na imagiologia médica estática e funcional, nas cirurgias "...cópicas" minimamente invasivas e na cirurgia robótica, a vulgarização crescente das biotecnologias e o recurso simplificado à pesquisa translacional, o desenvolvimento da medicina personalizada... constituem apenas alguns exemplos deste *brave new world* que hoje vislumbramos, por entre as pressões, exigências e limitações que preenchem o nosso quotidiano.

Por outro lado, aos olhos da sociedade e apesar da maledicência "tablóide" da nossa comunicação social,

existe o reconhecimento alargado de que a medicina é uma das poucas áreas da actividade humana cujos propósitos são "*unambiguously altruistic in itself*"¹⁰.

No entanto, verifica-se actualmente por parte do público, algum grau de desilusão quanto às expectativas de cura do cancro e das doenças cardiovasculares de par com o número, crescente, de doentes desconfiados, "informados" (net) e litigantes. O quantitativo - que se amplia - de "preocupados saudáveis" em detrimento dos "genuinamente doentes" concorre com a expansão e consolidação das "medicinas ditas complementares e alternativas".

Simultaneamente,

Constata-se um abrandamento, determinado por imposições regulamentares e pressões financeiras, da inovação, investigação, desenvolvimento e comercialização de novos fármacos. Simultaneamente, o grau de escrutínio exercido sobre itens classificados como dispositivos médicos e dispositivos de estética e beleza é nulo ou ausente, tal como é a complacência com que as agências reguladoras assistem ao exercício atrevido e desqualificado de múltiplos "profissionais" não médicos...

Questiona-se o paradigma do exercício clássico, da *praxis* médica, ferindo-se alguns dos valores fundacionais do profissionalismo médico (beneficência, autonomia, independência...). O outrora soberano princípio da beneficência vem cedendo terreno ao princípio da autonomia na relação médico-doente. O exercício médico passa a ser pautado e condicionado por novas



Fig 2

tecnologias de informação perversamente burocratizantes e asfixiantes, rotinas de codificação e classificação inadequadas e por gestores de saúde que não compreendem a natureza do acto médico e da saúde (na realidade, o seu *core business!*).

Para tal concorreram considerações sociais e financeiras decorrentes do encarecimento da saúde e da escassez dos recursos, as quais desviaram o foco da relação fiduciária médico-doente, outrora centrada na defesa do interesse exclusivo do doente (esfera do individual), para um condicionamento progressivo imposto pelo interesse geral, da comunidade (esfera do colectivo).

Consolida-se o *managed care* e a intromissão da ponderação macroeconómica nas políticas de saúde (normas de orientação clínica, racionamento vs racionalização, priorização ética, risco partilhado...)

SOBRE A RELAÇÃO MÉDICO-DOENTE

Unívoca e integral no passado, a relação médico-doente vem assumindo de forma irreversível um carácter parcelar, especializado, fragmentado e episódico. A consulta do médico passou a ser a visita à equipa de saúde; o *check up* regular passou a integrar uma *check list* onde constam os médicos da pele, das alergias, as análises...



Fig 3

Transforma-se a natureza intrínseca da clássica relação bipolar, linear médico-doente numa relação poligonal de complexidade crescente, com a intromissão de numerosos (outros) actores técnicos, institucionais e financeiros - equipas de saúde, gestores públicos e

privados, legisladores, reguladores, auditores e inspec- tores, profissionais dos seguros, associações de doentes, de utentes e de defesa do consumidor, indústria cosmética e farmacêutica, redes sociais, *net*, *mass media*...

Esquemáticamente,

A "medicina-arte" evoluiu para a "técnica médica"; o doente evoluiu para "utente" e, deste, para "cliente"; o médico evoluiu para "técnico médico", dissolvendo-se em seguida na "equipa de saúde"; a proverbial independência funcional do médico deu lugar a uma complexa teia de dependências e fragilidades.

O "paternalismo hipocrático" soçobrou face à proclamada "autonomia" do doente, decorrendo da imposição progressiva da vontade e consciência do doente e traduzindo-se na obrigação de informar, esclarecer e oferecer opções, bem como de obter a necessária autorização para tratar os doentes.

"... mudou a relação médico-doente, deslocando-se a verticalidade impositiva e imperial do médico, para a horizontalidade democrática na tomada de decisões sobre a saúde de cada indivíduo"¹¹.

Evoluímos da hipocrática "arte silenciosa"¹² para a "arte do diálogo", do consenso e, acrescentaria, das declarações, termos e certificados...

Testemunhamos uma **crecente responsabilização dos médicos** (esferas cível, disciplinar e mesmo criminal) paralelamente com uma efectiva menorização da classe (desvalorização do seu peso profissional, institucional, moral e de liderança efectiva...); assistimos a uma **progressiva responsabilização da indústria farmacêutica** (e cosmética) que se traduz num exercício regulatório cada vez mais apertado, que atenta não apenas às naturais exigências colocadas na síntese, fabrico, realização de ensaios e segurança *tout court*, mas igualmente na discussão musculada das suas condições de introdução e comercialização e que poderá, eventualmente, culminar na imposição do "risco partilhado". No entanto, paradoxalmente, a **responsabilização do doente/utente constitui um verdadeiro "tabu"**, já que aspectos tão relevantes como a *compliance*/observância aos tratamentos prescritos, a informação completa e leal ao médico e diligência no reporte de efeitos adversos não são correspondentemente exigidas ao doente...

Esquemáticamente, de forma irónica, promove-se o paradoxo de se conciliar a obrigação do princípio da autonomia imposta como dever aos médicos na defesa do cidadão doente, com uma atitude de complacência ("beneficência") outorgada aos doentes, para

Artigo de Opinião

desculpar o não cumprimento dos seus deveres. Constituem exemplos deste quadro assimétrico e incoerente a *noncompliance*, vista tendencialmente como resultante de insuficiência ou falha do médico e o não reporte de alergias pelo doente, entendida como falha do médico na recolha anamnética...

Neste contexto, a tão invocada "aliança terapêutica", mais do que se limitar à relação estrita médico-doente, envolve efectivamente ramificações como os *third parties*, o executivo, o legislador, o(s) regulador(es), a indústria e a sociedade em geral.

A bem de uma ética da responsabilidade, nenhum dos intervenientes "neste complexo edifício social que é a saúde" se poderá isentar do seu quinhão de responsabilidades no estado actual da saúde.

A LITIGIOSIDADE MÉDICO-LEGAL

Por outro lado, ocorre uma pressão significativa de uma sociedade crescentemente competitiva, regulamentada e judicializada sobre o exercício e prática médicas. A cultura do direito do consumidor e o aumento das expectativas/exigências colocadas sobre o "cidadão-médico" resultam num escrutínio particular sobre a classe médica por parte dos *media*, dos doentes e da sociedade em geral.

Este escrutínio coexiste ironicamente com a aceitação crescente de filosofias e práticas médicas alternativas e complementares assentes no "natural"; implica muitas vezes esperanças infundadas e irrealistas sobre as capacidades da medicina moderna, ilusoriamente capaz de garantir nos casos mais difíceis e nos doentes mais idosos a sobrevivência e a qualidade de vida apenas ao alcance dos jovens; inclui, por parte dos doentes/utentes e dos empregadores a expectativa de que os médicos exerçam a sua profissão em regime de exclusividade, com baixos salários e uma dedicação, disponibilidade e uma empatia incondicionais - um "verdadeiro sacerdócio" profissional.

Verifica-se um aumento das exigências colocadas sobre os médicos pelas entidades pagadoras (públicas ou privadas), no sentido de reduzir procedimentos, custos, actos de alcance diagnóstico e terapêutico e traduzido em incentivos e prémios mas que, por outro lado, expõe o médico, só e indefeso, a acusações de negligência ou má prática¹³.

Tudo isto configura uma entorse da relação fiduciária do médico com o seu doente, dado que o médico é convocado a colocar as exigências/limitações circunstanciais colocadas pelos momentos políticos e



Fig 4

financeiros num primeiro plano, em detrimento, bastas vezes, do interesse primordial do doente.

A JUDICIALIZAÇÃO DA SOCIEDADE

As características inerentes às sociedades contemporâneas, agravado pela recente crise das dívidas soberanas e pela fluidez/fragilidade do sistema financeiro, contribuem adicionalmente para impor sobre o exercício da medicina uma verdadeira inflação de constrangimentos e formalismos burocráticos, administrativos, regulamentares e jurídicos que contribuem para consolidar os vícios de forma e de substância de uma medicina super-defensiva.

Para este estado de coisas contribuiu indubitavelmente o crescente escrutínio exercido sobre o acto médico nos planos cível, disciplinar, administrativo e penal - a doutrina da responsabilidade médica e a litigiosidade médico-legal.

"O médico tem de conhecer bem o quadro jurídico e regulamentar que rege a sua actividade e ser bem informado do conjunto dos seus deveres e direitos"

Isto é efectivamente assim e, especialmente importante na dermatologia cosmética por duas ordens de razões: 1. Porque é no domínio da cosmética que as expectativas são maiores, as obrigações mais numerosas e o escrutínio mais exigente e 2. Porque é nesta área que os magistrados são menos indulgentes.

A RESPONSABILIDADE MÉDICA

A base da doutrina da responsabilidade médica remonta a 20 de Maio de 1836, quando o Procurador Dupin da Corte de Cassação de Paris, sobre caso que apaixonou a opinião pública, emitiu acordão que refutava em absoluto o mandato ilimitado do médico sobre o doente e estabelecia de forma definitiva a responsabilidade contratual dos médicos

"... entre o médico e o seu cliente se forma um verdadeiro contrato que, se não comporta, evidentemente, a obrigação de curar o doente, ao menos compreende a de proporcionar-lhe cuidados"

A responsabilidade médica pode envolver, como é sabido, quatro dimensões: 1. Disciplinar/profissional quando se verifica desrespeito dos Estatutos e Código Deontológico da Ordem dos Médicos, caindo sob a sua alçada 2. Disciplinar/administrativa quando se observa a violação de deveres enquanto funcionário da administração pública, por exemplo 3. Penal/criminal quando envolvem crimes tipificados nos Códigos de Direito Civil ou Penal e 4. Civil/cível quando dos actos praticados decorre a obrigação de reparar o dano causado¹⁴.

Uma questão igualmente relevante é o de saber se a responsabilidade civil médica é de carácter individual ou solidária, isto é, se ocorreu no âmbito do exercício privado médico (abrangido grosso modo pelo Código Civil) ou se se verificou em estabelecimento público de saúde (responsabilidade solidária de pessoa colectiva pública com o agente a quem foi imputado o acto danoso)¹⁵.

Salientemos a este propósito que o panorama actual e vindouro do exercício médico tendem a favorecer a responsabilidade solidária em detrimento da individual, tendo em conta o facto de que a sociedade tem vindo a recorrer de forma crescente às instituições (não mais aos profissionais individuais em prática isolada), por imposição do mercado, limitações financeiras, comodidade e, também, perversamente, por as compensações financeiras serem mais interessantes em caso de litigância...

A RESPONSABILIDADE CIVIL DOS MÉDICOS

No nosso ordenamento jurídico, a responsabilidade assenta na falta (*falta em cumprir o estipulado no contrato, numa obrigação pré-existente*). Daqui decorre inevitavelmente o cerne da questão: O que está subjacente ao contrato inerente ao acto médico é uma obrigação de resultado ou uma obrigação de meios?

Particularizemos:

Na obrigação de resultado existiria uma obrigação contratualizada de cura; se não cumprida, o devedor médico assume o ónus de não cumprir a sua obrigação de curar. Pelo contrário, na obrigação de meios existe, por parte do médico, o compromisso de desenvolver todos os meios, recursos, esforços e possibilidades para a cura sem, porém, a obrigação absoluta de atingir tal desiderato.

É óbvio que pelas características ímpares do acto médico - complexidade, conjunturalidade, multiparametricidade, variabilidade - a que acrescentaria, o carácter humano da relação médico-doente, a responsabilidade civil do médico só pode comportar uma **obrigação de meios ou de diligência**, onde é o empenho do médico que constitui o objecto do contrato, dentro dos padrões técnico-científicos exigíveis - a **leges artis** ("*standard care*" ou "*soins conformes aux données acquises de la science*") - um esforço razoável para um resultado possível.

*"... o dever objectivo de tratar com diligência e mesmo com devoção e caridade, o melhor possível, sem que seja devido o resultado"*¹⁶.

É A MEDICINA ESTÉTICA/COSMÉTICA?

Teremos de intuir que impera igualmente a obrigação de meios ou de diligência, decorrente do facto de que o carácter complexo, imprevisível e por vezes aleatório do corpo biológico não desaparece sob o pretexto de se tratar de um tratamento com fins estéticos.

No entanto, convenhamos que a sociedade entende menos bem o falhanço cosmético pelo impacto psicossocial inerente da aparência, pela aura das verbas milionárias envolvidas e pelo perfil mediático dos seus intérpretes. Não estranha consequentemente que os tribunais sejam menos tolerantes neste domínio...

Assim, temos de aceitar que no domínio da Dermatologia Cosmética, a obrigação de meios clássica é travestida de uma efectiva **"obrigação reforçada de meios"**, conceito e prática onde subjazem: 1. A obrigação do não agravamento, "*primum non nocere*" 2. A obrigação de prudência (maior prudência porque não havendo um objectivo terapêutico propriamente dito, o princípio da proporcionalidade deve imperar - os riscos materiais do acto não devem ser maiores do que o prejuízo que se pretende corrigir 3. a obrigação profissional (formal e substancial) de competência, qualificação, formação e actualização (pré e pós-graduada)

Artigo de Opinião

4. a obrigação de constituir um dossier completo, detalhado e documentado 5. a obrigação de cobertura por seguro de responsabilidade profissional e, finalmente, 6. a obrigação de cumprir com o princípio do Consentimento Informado e Esclarecido.

A não adesão a estes princípios expõe o médico ao não cumprimento, à falha em cumprir uma obrigação pré-existente, configurando falta ou falha por negligência, por imprudência, por precipitação ou por défice de competência ou de destreza.

LITIGIOSIDADE MÉDICO-LEGAL. PANORAMA

A litigiosidade médico-legal emergiu nos EUA a partir dos anos 70 tendo, fruto de diversas circunstancialismos, adquirido proporções inusitadas que vieram a culminar na designada "malpractice crisis". Entre as consequências negativas há que salientar a profunda injustiça e desigualdade na (capacidade de) litigância¹⁷, os custos crescentes e descontrolados do exercício médico e a medicina dita super-defensiva¹⁸. Globalmente, este fenómeno é entendido como algo negativo, estando em curso ou em fase consolidada iniciativas legislativas e regulamentares que visam, entre outros, reduzir os prémios indemnizatórios de malpractice e o estabelecimento de plafonds compensatórios^{19,20}.

Este panorama tem atingido de forma particularmente rude outras especialidades, estando a Dermatologia ainda relativamente imune a este constrangedor panorama^{21,22}. No entanto, o incremento da dimensão interventiva, procedimental com alcance cosmético augura que a breve/médio trecho passe a ser também contemplada...

Entre as causas de litigância mais prevalentes na nossa especialidade, incluem-se, entre outras, no que concerne lesões esteticamente desfavorecedoras, a remoção da lesão errada - atribuída a erro do doente em 16,6% e do cirurgião em 5,9% dos casos;²³ os acidentes ou complicações da utilização de fontes laser ou luz pulsada intensa com objectivos estéticos, com a depilação e o rejuvenescimento facial à cabeça do pelotão e com 50,8% dos veredictos lavrados a favor do queixoso e determinando indemnizações por dano, por stress psicológico, perda de qualidade de vida e danos a/por terceiros (*loss of consortium*)²⁴. Saliente-se neste estudo efectuado nos EUA que cerca de 40% dos actores responsáveis pelos actos eram profissionais não médicos; que entre as especialidades envolvidas, a Dermatologia seja apenas segunda em frequência atrás da Cirurgia Plástica representando as duas

47,2% do total; e, finalmente, que entre as causas de litigância, a mais comum foi a não obtenção prévia de consentimento informado. Na base da maioria dos processos de malpractice a insatisfação dos doentes ("não fui informado/a dos possíveis resultados e efeitos indesejados" "...se soubesse antes...nunca teria feito o procedimento") (sic). Saliente-se igualmente que foi ao médico responsável ou proprietário que a responsabilidade cível foi sido atribuída; que alegações subjectivas (stress e perda de qualidade de vida) tiveram cabimento nos veredictos, o que reforça a necessidade de investir profilaticamente na relação médico-doente e que, finalmente, as acções interpostas por terceiros (*loss of consortium*) sustenta a premência de alargar o bom relacionamento com figurantes estranhos ao acto...



Fig 5

O CONSENTIMENTO INFORMADO E ESCLARECIDO

O proclamado princípio da autonomia implica o respeito pela liberdade de autodeterminação da própria conduta do doente, capacitado de tomar as suas próprias decisões, subentendido, por parte do médico, os deveres de informar correctamente, de aceitar as prioridades e valores dos doentes e de possuir as necessárias independência e diferenciação técnica para o efeito.

Artigo de Opinião

O direito ao consentimento informado está amplamente consagrado na Declaração Universal de Bioética e Direitos Humanos (19/10/2005, Artº 5º e 6º)²⁵ e na Convenção dos Direitos do Homem e Biomedicina (C Oviedo, 1977, Cap II, Artº 5º).

No ordenamento jurídico da República Portuguesa, envolve um direito fundamental, consignado na Constituição (CRP)²⁶ - Título II - Liberdades, Direitos e Garantias, Artº 25, nº 1 - "A integridade moral e física das pessoas é inviolável" - que se desdobra, por sua vez, em dois direitos - Lei de Bases da Saúde (Lei nº 48/90 de 24 de Agosto) na Base XIV, nº 1 alínea b "...direito de decidir receber ou recusar a prestação de cuidados que lhes é proposta" (Princípio do consentimento necessário) e, ainda, o nº 1, alínea e "... direito de ser informado da sua situação, as alternativas possíveis de tratamento e a evolução provável do seu estado" (Princípio do consentimento informado). Adicionalmente, a Carta dos Direitos e Deveres dos Doentes refere o direito de o doente ser ou não ser informado do seu estado de saúde (nº 6) e o direito ao consentimento livre e esclarecido (nº 8)²⁷.

O não cumprimento destes princípios está tipificado no Código Penal (Artº 156º - "intervenção ou tratamentos médico-cirúrgicos arbitrários" e Artº 157º - "Dever de esclarecimento"²⁸; bem como no Código Civil que, reiterando que a lei protege os indivíduos contra qualquer ofensa ilícita ou ameaça de ofensa à sua personalidade, "à integridade física e moral (Artº 70- Tutela geral da personalidade), sustenta a licitude do acto se consentido (Artº 340º)²⁹ (<http://www.centro de direito bio-medico.org/files/ConsinfLivroPratico.pdf>) e define o pagamento de uma indemnização de for demonstrada má prática médica (de acordo com a *leges artis*) e crime de ofensa corporal ou, caso se verifique ausência de CIE ou insuficiente informação, intervenção arbitrária e crime contra a liberdade das pessoas.

O consentimento informado e esclarecido (CIE) representa pois a legitimação do acto médico e traduz uma relação médico-doente dialogante que exclui a conduta arbitrária ou prepotente por parte do médico; a assunção do doente como ser autónomo e livre e o reconhecimento da tutela de confiança que deve nortear o acto médico.

"...l'acte médicale normal n'étant essentiellement q'une confiance que rejoint librement une conscience"³⁰

Também no Código Deontológico da Ordem dos Médicos (CD/OM) o CIE está consagrado (Artº 44 a 50), podendo "o consentimento revestir a forma oral ou escrita", sendo a "forma escrita/testemunhada exigível nos casos impostos por lei" (Artº 48). De resto, o mesmo Código (CD/OM) elenca entre os deveres fundamentais

do Médico o de "2. Informar o doente e pedir o consentimento", o qual deverá incluir "os riscos, benefícios e alternativas terapêuticas" bem como o debate "sobre a opção pela abstenção terapêutica"³¹.

"...as regras contidas no Código Deontológico da Ordem dos Médicos têm valor jurídico de regulamento administrativo visto que emanam de uma associação pública dotada de competência normativa neste domínio"²⁸

Um aspecto da maior relevância - tendo em conta o número e a diversidade de riscos e efeitos indesejados que são inerentes a qualquer acto médico - é a definição de que riscos devem ser informados os doentes no processo do CIE. É assumido que devem incluir todos aqueles que foram mencionados nos estudos EMA e da FDA e que constem dos RCM - os *riscos materiais* incluídos nesta categoria os que ocorrem com elevada frequência (3% ou superior) e os *raros mas com elevada gravidade* e, no que concerne técnicas e procedimentos, os *riscos possíveis standard de médico razoável*.

Atente-se que os doentes devem, agora no plano da forma, ser informados e esclarecidos de forma clara, leal e adequada, devendo a informação prestada ser total, rigorosa, recente ou reiterada e respeitando uma distância efectiva cronológica do procedimento.(Tabela 1 - Metodologia para obter um TCIE em Portugal)³².

Decorre do exposto que o CIE não é um mero expediente de desresponsabilização formal, para defesa judicial eventual, uma mera assinatura aposta à entrada de um bloco operatório; antes, um imperativo para

Tabela 1 - Metodologia para o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido no quadro das disposições do Código Penal Português³².

1. Descrição do procedimento: objectivos e passos
2. Apresentação dos riscos, mal-estar e efeitos secundários possíveis
3. Benefícios a curto, médio e longo prazo
4. Procedimentos alternativos, respectivos efeitos adversos e explicitação dos critérios que sustentam a recomendação médica
5. Efeitos previsíveis da não realização do(s) procedimento(s)
6. Disponibilização para mais e ulterior informação
7. Comunicação ao doente da disposição de poder, em qualquer momento, reconsiderar a sua decisão
8. Informação sobre os custos financeiros de todo o processo
9. Explicitação formal do nome do médico ou médicos responsáveis

Artigo de Opinião

reforçar uma relação de confiança médico-doente, um fundamento moral e deontológico de uma ética de responsabilidade. Note-se no entanto que, longe dos tempos passados da beneficência formal, paternalista e autoritária do Médico, no quadro actual de acesso informal e generalizado à informação, o CIE perde parte da sua relevância constituindo mesmo em alguns casos "...um mero cumprimento de um ritual de confiança"⁶.

É obrigatória a assinatura de um termo de consentimento informado e esclarecido?

Também aqui a resposta não é unívoca nem linear! Vejamos:

O articulado da Convenção dos Direitos do Homem e Biomedicina (C. de Oviedo, 1977, Cap II Artº 5º), que transitou para a ordem jurídica Portuguesa em 1 de Dezembro de 2001, define que "... não existe um padrão rígido na forma, podendo o consentimento ser verbal, escrito ou implícito, dependendo da natureza da intervenção"³³.

É geralmente aceite que a **forma escrita** é exigida nos casos de ensaios clínicos, de transplante de órgãos e na procriação medicamente assistida; em Portugal igualmente aquando de interrupção voluntária da gravidez, diagnóstico pré-natal e na esterilização voluntária. Também se estende esta exigência aos doentes que recusam tratamentos propostos - Termo do Dissentimento Informado.

A legislação Portuguesa não exige consentimento na forma escrita. Porém, para a Direcção Geral da Saúde (DGS) na Circular Informativa nº 15/DSPCS, de 23-3-98 "...recomenda-se formulários escritos em intervenções de diagnóstico ou cirúrgicas, que impliquem risco para a vida ou saúde do doente". O Código Deontológico da Ordem dos Médicos (OM) nos seus Artigos 44 a 50 enfatiza que o consentimento pode revestir a forma oral ou escrita, sendo a forma escrita ou testemunhada exigível nos casos impostos por lei (vide supra).

Salvagarde-se no entanto que nos casos em que a Direcção Clínica da entidade de saúde exigir um termo escrito de consentimento informado, o médico tem o dever de o cumprir por imposição hierárquica, o seu incumprimento caindo na alçada da responsabilidade administrativa.

A PRESCRIÇÃO OFF LABEL

Um caso especial que exige igualmente uma ponderação cuidada quanto ao consentimento informado e esclarecido é o da **prescrição off label**. Vejamos: Constituem um acto de prescrição *off label*: 1. a utilização de um medicamento para uma indicação terapêutica

diferente da que consta no respectivo Resumo das Características do Medicamento (RCM), tal como foi aprovado pelo regulador, o Infarmed ou a EMA e 2. a sua utilização assumir uma forma diversa da aprovada, incluindo a dosagem, a via, a forma de administração ou género ou grupo etário.

Embora não constitua em Portugal ou na UE, de *per se*, um ilícito tipificado na Lei (regulamentar, penal, civil ou administrativa), pode contudo assumir a forma de acto de negligência médica "*uma vez que ao médico prescriptor é exigido um maior cuidado ou exigência... porque não dispõe de elementos informativos validados... no RCM*".

O que daqui resulta conseqüentemente é que - exceptuando os casos específicos da medicina hospitalar e dos ensaios clínicos, onde se exigem pareceres favoráveis prévios das Comissões de Farmácia e Terapêutica e de Ética Hospitalar - a inteira responsabilidade da prescrição *off label* recai sobre o médico prescriptor. A menos que a prescrição tenha sido conforme com a obrigação de adequada e formalmente informar e esclarecer (CIE na forma escrita), o médico incorre em ilícito tipificado como crime contra a liberdade da pessoa ou de ofensa corporal.

Uma melindrosa questão emerge adicionalmente nos casos em que o CIE não assume a forma escrita: como provar que houve consentimento informado e esclarecido?

Outrora atribuído ao queixoso/doente, o ónus da prova foi invertido (França, 25 de Fevereiro de 1997), cabendo actualmente ao médico o fornecimento da prova por todos os meios. Embora entre nós a jurisprudência seja escassa, tal é igualmente o entendimento de distintos constitucionalistas como Figueiredo Dias e Costa Andrade para quem "... o *onus probandi do cumprimento do dever de informar e do dever de obter o consentimento recai sobre o arguido*"^{34,28}.

Remetidos para minudências de natureza probatória, entende-se que, para além da incontroversa prova documental, escrita, a prova da informação pode ser indirectamente fornecida pelo designado "feixe de presunção de prova" que pode revestir a forma de uma ou mais consultas à distância adequada do acto médico - pressupondo um período prévio de reflexão - uma medicação preparatória, a realização de telefonemas ou comunicação prévios e, finalmente, os elementos informativos de uma ficha ou dossier clínico detalhados.

Ressalve-se que o cumprimento escrupuloso do princípio do esclarecimento informado e esclarecido - forma escrita, oral, testemunhal - não isenta o médico da acusação de não ter fornecido a informação

Artigo de Opinião

completa. De facto, a não compreensão adequada, o esquecimento e o carácter demasiado genérico dos termos escritos são por vezes dirimidos contra os médicos, tendo levado recentemente ao desenvolvimento de software electrónico de consentimento que resultou numa maior satisfação dos doentes, economia de tempo para os médicos, redução nas readmissões hospitalares e mesmo da litigância³⁵⁻³⁸.

DEVERES FUNDAMENTAIS DO MÉDICO

Todo o anteriormente exposto remete natural e inevitavelmente para os Deveres Fundamentais do Médico, tal como estão explanados no Código Deontológico da Ordem dos Médicos: 1. Tratar bem os doentes, de acordo com as *leges artis*; 2. Informar o doente e obter o consentimento informado; 3. Ter bons registos clínicos; e 4. Respeitar o sigilo profissional.

Particularizando, **no que concerne a Dermatologia Cosmética:**

Ter em conta, em relação ao ponto 1., que nesta área vigora uma "obrigação reforçada de meios" porque o objectivo do acto médico não é terapêutico *strito senso*, não é urgente e a aferição do resultado não é sempre objectiva, dada a elevada prevalência de perturbações da auto-imagem e mesmo de Perturbação Dismórfica Corporal entre a população em geral e entre os doentes cosméticos em particular³⁹⁻⁴⁰. Consequentemente, deve neste domínio vigorar uma *Obrigação de Prudência e de Aconselhamento* que têm, por sua vez, imanescentes a *obrigação de não agravamento* e o *princípio da proporcionalidade*, segundo o qual os riscos materiais do acto não podem ser superiores ao dano ou prejuízo que se pretende corrigir.

No que concerne o dever fundamental do médico ponto 3., cumpre alertar para o facto de que, em Portugal, os veredictos de má prática ou negligência que penalizam habitualmente os médicos, acentuam frequentemente a ausência, a má qualidade e o carácter incompleto dos registos clínicos (Conselhos Disciplinares da Ordem dos Médicos, 2005-2008). O registo das informações clínicas e o bom preenchimento do *dossier* clínico é efectivamente não apenas um preceito deontológico, mas um dever legal. Ter sempre presente que bons registos clínicos deverão incluir as informações prestadas ao doente (individuais ou protocolos pré-existent), o registo das informações clínicas (história médica, antecedentes, medicações e alergias...), o protocolo intervencional e, de preferência, um registo fotográfico prévio e posterior. Saliente-se que o registo

clínico, quando completo e relevante, constitui sempre o melhor meio de prova para os médicos, particularmente entre nós, dado os inconcebíveis atrasos judiciais...

O exercício de Dermatologia Cosmética resulta pois da intersecção complexa de preceitos legais, normas deontológicas, cultura médica, apelo e direito do consumidor, pressões sociais e financeiras e condicionalismos corporativos internos e externos...

A ÉTICA MÉDICA

"A *Ética* é estar à altura do que nos acontece" (Gilles Deleuze)

O estudo da *Ética*, tal como a conhecemos, é tão remoto quanto a Grécia clássica sendo Aristóteles considerado o seu Pai. Corpos de preceitos envolvendo a *ética médica* em particular têm como primeiros exemplos conhecidos o Código de Hamurabi (2000 AC) e, seguramente, os preceitos do "nosso" Juramento de Hipócrates (450-370 AC).

Actualmente, de forma simplista, distinguem-se uma *Ética antiga* - Aristotélica, uma *Ética das Virtudes* - e uma outra moderna - uma *Ética dos Deveres*, do bem-estar colectivo e da deontologia profissional.

O dogma central do exercício médico mantém os princípios da *Ética* e do *Profissionalismo* como fundamentos essenciais da boa prática médica, desde que foram postulados por Hipócrates há 26 séculos.

RESPONSABILIDADE MÉDICA

Na Dermatologia Cosmética/Estética:



Fig 6

O *Profissionalismo* é muito próximo da *Ética*: esta, a ciência do dever moral, da moralidade; aquele o conjunto de atributos ou qualidades que caracterizam uma profissão ou um profissional e que assentam em valores

Artigo de Opinião

como o altruísmo, responsabilidade, dever, honra, integridade, respeito pelo outro, compromisso com a aprendizagem permanente e a busca da excelência.

*"The doctor`s task is to help his patients to live the fullest lives possible... A narrow education or training is not the best preparation for his life`s work... His material is man, his mind, his body and his place in society"*⁴².

A Ética Médica deve ser vista não como uma lei mas como um padrão de conduta que devemos respeitar e que é sustentado pelos 4 princípios da beneficência, autonomia, justiça e da não maleficência (Princípio do Bem Ético)⁴³.

A Ética na Medicina é justificativa da acção, balizada pela Moral (exercício interno, voluntária) e pela Lei/ Direito (articulado, submissão exterior, societário, obrigatório). Na realidade, a ética pode comportar dicotomicamente ou uma reflexão e um questionamento das normas morais vigentes num exercício individual livre e autónomo que constitui a **Ética Reflexiva** ou um estudo dos "...fundamentos da prática moral que vem assumindo cada vez mais um carácter normativo e que parece... cada vez mais refém de binários (autonomia versus beneficência..." - **Ética Normativa**⁴⁵.

Enquanto inseridos num espaço social e legal, numa profissão que ela-própria assenta numa relação sociológica entre médico e doente num contexto

sócio-cultural-económico definidos, os Médicos devem conciliar um exercício reflexivo permanente da sua actividade com a observância dos princípios culturais vigentes e plasmados na Lei.

A DEONTOLOGIA MÉDICA

A Deontologia Médica é assim definida como "o conjunto de regras de natureza ética que, com carácter de permanência e a necessária adequação histórica na sua formulação, o Médico deve observar e em que se deve inspirar no exercício da sua actividade profissional" (Código Deontológico da Ordem dos Médicos, Setembro de 2008, Artº 1)³¹.

A Dermatologia enquanto especialidade não pode estar, nem tem estado imune ao exercício da reflexão ética sobre o seu exercício. Tal decorre naturalmente por um lado, da imposição decorrente da prática clínica onde lidamos com patologias graves nos extremos da vida (genodermatoses desfigurantes ou polimalformativas de alcance sistémico e patologia inflamatória e oncológica, respectivamente) ; ao longo da vida (patologia infecciosa, inflamatória e disimunitária invalidantes); sempre, as complexas e pervasivas repercussões das dermatoses sobre a dimensão bio-psico-social do

LITIGIOSIDADE MÉDICO-LEGAL

LASERS CUTÂNEOS com motivações estéticas

Especialidades médicas envolvidas

Cirurgia Plástica	– 25,9%
Dermatologia	-- 21,3%
Cirurgia Geral	-- 5,2%
ORL	-- 4,6%
Med geral e Fam	– 4,6%
Oftalmologia	-- 2,9%
...	

Procedimentos com > taxa de litigância
 Depilação e fotodepilação (n=63)
 Rejuvenescimento facial (n= 43)
 (Ablat e ã ablat, frac e ã fraccionado, IPL`s...)

Dano incluiu queimaduras térmicas, cicatrizes, sequelas pigmentares, infecção...

Stress psicológico (11,5%) e **perda da QdV** (3,8%)

Loss of consortium – acção interposta por 3ª pessoa (cônjuge...) alegando que do dano resultou privação da relação que era previa/ mantida c/ a vítima

...

Fig 7

Artigo de Opinião

indivíduo e, finalmente, a propósito dos novos agentes biotecnológicos para dermatoses inflamatórias e neoplásicas, a recente e crescente imposição do debate relativo ao racionamento e priorização dos recursos da saúde num contexto reconhecido de insustentabilidade dos sistemas de saúde.

A tudo isto acrescem as *marcas do passado*, nomeadamente no domínio da investigação clínica, onde os estudos de Tuskegee ou de Oslo sobre a história natural da sífilis e da penitenciária de Holmesburg, Pennsylvania pesam de forma indelével sobre a nossa especialidade⁴⁶⁻⁴⁸.

Ainda, as modificações verificadas no exercício da Dermatologia nos últimos decénios, suscitaram uma reflexão ética profunda que se traduziu por exemplo na AAD (AAD Dermatologist Code of Ethics, 2009) na reenfatização das obrigações éticas face aos doentes, aos Colegas, ao público em geral, *mass media* e às empresas e entidades pagadoras.

É neste contexto, num exercício de uma ética reflexiva, individual -inevitável na nossa profissão - que em seguida proponho, para debate interior, algumas questões.

SERÁ ÉTICO?

1. Que o Dermatologista aceda em realizar procedimento cosmético, apenas porque se trata de uma imposição "ditada pela moda"?

Entendemos que o Médico deve defender o/a doente das tendências ditadas pela sociedade. Deve para tal combinar empatia, espírito aberto e capacidade dialogante; porém deverá igualmente defender a singularidade estética de cada indivíduo e desmontar a noção subjacente de que para o sucesso é imprescindível uma beleza *standardizada* imposta pelos *media*.

É evidente que a demanda da beleza resulta numa intersecção difícil entre a "beleza normativa" resultante de uma avaliação colectiva mediatizada e a "beleza individual" assente na singularidade dos traços próprios. Obrigado pela deontologia e pelo profissionalismo, pressionado pelo/a doente/familiares, o Médico tem de assumir a espinhosa missão de juiz, ele que também está inevitavelmente marcado por uma singularidade real, uma subjectividade particular nos planos ético, estético, social...

2. Será ético que o Dermatologista aceite realizar um procedimento cosmético entendido como inusitado, fantasioso e não congruente com as "normas sociais" num(a) doente normal ou mesmo atraente"?

As mesmas pressões e condicionamentos, o mesmo papel de juiz... Em última análise, a interrogação pode colocar-se: "*quem sou eu, médico, para julgar como legítima ou ilegítima uma demanda estética?*" ou, por outro lado, "*...Quem sou eu para por um lado pugnar e defender a singularidade da beleza própria, natural de cada um e, ao mesmo tempo, negá-la no plano do desejo de modificação?*"

Naturalmente que estas interrogações não substituem nem minorizam a necessidade de efectuar, sempre que justificado, uma cuidadosa avaliação psicológica aquando de suspeita de perturbações psiquiátricas; decorrem apenas de um exercício reflexivo sobre os limites do acto médico cosmético na nossa especialidade.

3. Será ético usar nos doentes "estéticos" meios técnicos, dispositivos, equipamentos, agentes cosméticos ou cosmeceúticos ainda sem um nível de prova científica que se possam equiparar ao de agentes terapêuticos? Será ético propor um "tratamento" estético cujos resultados não tenham sido ainda cientificamente validados?

Qual o nível de prova que o dermatologista deve exigir?

Entendemos que a exigência do rigor metodológico e a análise científica devem (continuar) a ser um critério ético fundacional...mesmo em dermoestética. Na realidade, é o que distingue o dermatologista cosmético do esteticista: o dermatologista dispõe de conhecimentos ímpares e fundamentados sobre a pele em grau a se constituir a reserva científica da área; o dermatologista entende a estética da pele e do doente no contexto geral da saúde e da doença (é um médico!). É uma responsabilidade social que não deve declinar.

4. Será ético que, face a doentes com patologia dermatológica efectiva (rosácea eritemato-telangiectásica, malformações vasculares, poiquilodermia de Civatte, cicatrizes de acne ou dermatoheliose...), mas cujo subsistema considera apenas "estética" e, consequentemente, não coberta pelo seguro, será ético aceitar tratar e, "no melhor interesse do doente", codificar o acto de modo fraudulento introduzindo um diagnóstico errado?

5. Será ético aceitar tratar "doentes cosméticos" cujo comportamento, historial, expectativas e exigências sugerem sofrer de Perturbação Dismórfica Corporal? E doentes com Perturbação Depressiva ou Perturbação Bipolar? Será nestes casos suficiente - ou mesmo desejável - o preenchimento de um termo de consentimento informado e esclarecido? Mesmo quando preenchido, nos termos da lei, por um representante legal habilitado?

Artigo de Opinião

6. Será ético fazer o doente incorrer num risco - mesmo mínimo - quando não estamos certos do benefício que possa resultar do nosso acto ou procedimento?

7. Será ético propor de imediato um procedimento invasivo, antes de tentar abordagens mais conservadoras?

8. Será ético que o doente ou familiares, na presença do dermatologista, critiquem ou difamem os seus colegas médicos colocando em causa a sua competência profissional, comportamento ou conduta ética? Ou que, perante o doente, para reforçar a sua importância e cimentar uma relação de cumplicidade, o médico aliamente tais comentários ou exprima mesmo opiniões ou pareceres negativos quanto ao desempenho ou méritos de um seu colega?

Cumpra lembrar a este propósito que 1. Uma relação médico-doente saudável deve basear-se não num vínculo de maledicência, mas de respeito - individual e colectivamente falando - enquanto profissão e 2. A maioria das acções médico-legais interpostas é construída sobre comentários difamatórios efectuados por médicos na presença dos doentes⁴⁹.

CONCLUSÕES

O exercício profissional da medicina, no quadro de uma sociedade crescentemente regulamentada e judicializada, passou a ser alvo de um escrutínio acrescido pelos *media*, associações de defesa dos utentes e das entidades pagadoras.

A litigiosidade médico-legal cresce, com elevadas taxas de acórdãos a favor dos utentes e compensações monetárias importantes.

Constata-se presentemente um enquadramento profissional médico limitativo e constrangedor que contrasta com a livre proliferação e exercício por múltiplos profissionais não qualificados.

A Dermatologia Cosmética, fruto de características próprias e de atributos que lhe são injustamente atribuídos, está sujeita a uma "obrigação reforçada de meios". Implícita uma transmutação que se perspectiva da relação tradicional médico-doente para uma relação especialista-cliente.

O desenvolvimento da dimensão estética da especialidade impõe ao médico dermatologista uma reflexão ética que, para além dos princípios axiológicos gerais ou da ética profissional estrita, deve incluir uma intersecção inteligente e sensata entre os imperativos sociais, a consciência/integridade individual e as regras profissionais.

Tal exercício reflexivo visa delimitar os limites da sua prática, decorrentes de um condicionamento individual (consciência pessoal), de uma afiliação profissional (deontologia médica) e de uma apreciação social (valores da comunidade). Colocamos alguns quesitos éticos tendentes a suscitar tal reflexão...

É inquestionável a centralidade da qualidade da relação médico-doente em toda a problemática enunciada, tal como do consentimento informado e esclarecido, imposto por imperativos éticos e deontológicos e por imposições constitucionais, legislativas, administrativas e funcionais.

É fulcral, diria mesmo estratégico, que uma reflexão sobre o exercício profissional da Dermatologia Cosmética seja levada a cabo. "Sobre a mesa" ainda e sempre o profissionalismo (estudo, treino, credenciação e limites de exercício) a deontologia e a ética. Para bem da especialidade, dos nossos doentes e, num quadro de responsabilidade social mais vasto, em prol da sociedade.

ALGUMAS RECOMENDAÇÕES FINAIS

Consultas prévias detalhadas: tempo e disponibilidade para colher uma história médica completa que inclua a medicação corrente, doenças gerais, perturbações psiquiátricas, procedimentos prévios e resultados incluindo cicatrizes resultantes...

Registo adequado em ficha ou *dossier* clínico.

Ouvir detalhadamente as preocupações, queixas, exigências e as expectativas. Recurso a espelhos e fotos para aferição. Dialogar e explicar as opções técnicas disponíveis, seus méritos e limitações.

Começar por gerir as expectativas.

Não interencionar de imediato; introduzir um tempo de "preparação da pele" com recurso a agentes tópicos e sistémicos que visam otimizar resultados e, simultaneamente, impõem um tempo de reflexão por parte do doente.

Consentimento informado e esclarecido nos termos impostos pela Lei: informação cabal do procedimento e alternativas incluindo a abstenção terapêutica.

Agendamento do procedimento.

Conversa/esclarecimento imediatamente prévios com repetição sumarizada da informação precedente.

Fotografia/ espelho, mostrados ao doente, imediatamente antes.

No pós-procedimento, disponibilização de texto de apoio com os cuidados a respeitar; disponibilização para contactos, demonstração do interesse na

reavaliação e agendamento de uma consulta de seguimento.

Finalmente, o dermatologista não deve "ultrapassar a linha". Na base da sua prática, deverão estar sempre presentes: o respeito pela autonomia e dignidade do doente, a garantia da autonomia/independência do acto médico face a interesses de terceiros, de molde a preservar um enfoque centrado no doente, a solidariedade e respeito interpares e a valorização em concreto dos valores fundacionais da ética e profissionalismo médico.

"Medicine and art have a common goal: to complete what nature cannot bring to a finish... to reach the ideal... to heal creation. This is done by paying attention. The physician attends the patient; the artist attends nature... . If we are attentive in looking, in listening and in waiting, then sooner or later something in the depths of ourselves will respond. Art, like medicine, is not an arrival, it's a search. This is why, perhaps, we call medicine itself an art"⁵⁰.

REFERÊNCIAS

1. Smith BH, Taylor RJ. Medicine. a healing or a dying art? Br J Gen Practice. 1996;46:249-51.
2. Scott PA. The relationship between the arts and medicine. J Med Ethics. 2000; 26:3-8.
3. Downie RS. The healing arts. Oxford: Oxford University Press; 1994.
4. Downie RS. Literature and medicine. J Med Ethics. 1991;17:93-6.
5. Lobo Antunes J. Rev Ordem Médicos. 2014; 152: 70-4.
6. Lobo Antunes J. A Nova Medicina. Lisboa: Fundação Francisco Manuel dos Santos; 2012.
7. Callahan D. The goals of medicine. Setting new priorities. Hastings Cent Rep, 1996;26:S1-27.
8. Imadojemu S, Fiester AM. Are there moral obligations to cosmetic dermatology patients beyond informed consent? J Am Acad Dermatol, 2012;67:136-8.
9. Miller FG, Brody H. Enhancement technologies and professional integrity. Am J Bioeth. 2005;5:15-7.
10. N Engl J Med, 6 de Jan, 2000; Editorial da edição do Milénio.
11. Freitas Drumond JG. Bioética e Direito Médico: O Princípio da Beneficência na Responsabilidade Civil do Médico [consultado em Maio 2014] Disponível em http://www.ibemol.Com.br/sodime/artigos/BIOÉTICA_DIREITO_MÉDICO.htm
12. Oliveira GD. O Fim da "Arte Silenciosa". Temas de Direito da Medicina. 2ª ed. Coimbra: Coimbra Editora; 2005.
13. Johnson LJ, Weinstock FJ. Malpractice risks rise with new pressure on doctors to undertreat. Medscape Business of Medicine;2011.
14. Lourenço Reis L. Responsabilidade civil dos médicos. Rev Fac Med Lisboa. Ano;5: 305-12.
15. Freitas do Amaral D. Natureza da Responsabilidade Civil por Actos Médicos Praticados em Estabelecimentos Públicos de Saúde. Lisboa: Ed Lex; 1991.
16. Pais de Vasconcelos, P. Bioética: a relação típica do médico com o doente. In: Silva JB, Barbosa A, Vale FM, coordenadores. Contributos para a Bioética em Portugal. Lisboa: Edições Cosmos/Centro de Bioética Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; 2002.p.191-8.
17. Localio AR, Lawthers AG, Brennan TA Laird NM, Hebert LE, Peterson LM, et al.: Relation between malpractice claims and adverse events due to negligence. Results from the Harvard Medical Practice Study III. N Engl J Med. 1991; 325:245-51.
18. Lydiatt DD. Medical malpractice and cancer of the skin. Am J Surg. 2004;187:688-94.
19. Ratushny V, et al.: JMSR, September, 2007; 30: 15-20.
20. LowesR. Malpractice Premiums Drop for 6th Straight Year. Medscape. Oct 10, 2013.
21. Farmer ER, Gonin R, Hanna MP. Discordance in the histopathologic diagnosis of melanoma and melanocytic nevi between expert pathologists. Hum Pathol. 1996; 27: 528-31.
22. Read S, Hill HF. Dermatology's malpractice experience: clinical settings for risk management. J Am Acad Dermatol. 2005; 53:134-7.
23. McGuinness JL, Goldstein G. The value of preoperative biopsy site photography for identifying cutaneous lesions. Dermatol Surg. 2010; 36:194-7.
24. Jalian HR, Jalian CA, Avram MM. Common Causes of Injury and Legal Action in Laser Surgery. JAMA Dermatol. 2013;149(2):188-93.
25. Universal Declaration on Bioethics and Human Rights 2005. [consultado em 10 abr.2009] Disponível em: <http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001461/146180por.pdf>.
26. Portugal. Constituição da República Portuguesa. 3ª ed. Coimbra: Livraria Almedina; 2004.
27. Direcção Geral de Saúde. Carta dos Direitos e Deveres dos Doentes [Disponível em <http://www.dg-saude.pt>].
28. Pereira AG. O Consentimento Informado na Relação Médico-Paciente. Estudo do Direito Civil.

Artigo de Opinião

- Publicações do Centro de Direito Biomédico. Coimbra: Coimbra Editora; 2004.
29. www.centro.de.direito.biomédico.org/files/CosinfLivroPratico.pdf.
 30. Porte L. *À la recherche d'une éthique médicale*. Masson et PUF, 1954. Citado por Paley-Vincent, C: *Accident de parcours*. *Ann Dermatol Vénéreol*. 2010; 137:257-9.
 31. Ordem dos Médicos. Código Deontológico. 2008 [Disponível em: <https://www.ordemdosmedicos.pt/?lop=conteudo&op=ed3d2c21991e3bef5e06971af9fa6ca&id=cc42acc8ce334185e0193753adb6cb77>].
 32. Almeida LD. Consentimento esclarecido-breves considerações. *Rev Ordem Médicos*. 2011;27(124):70-4.
 33. Silva PM. *Convenção dos Direitos do Homem e da Biomedicina Anotada*. Lisboa: Edições Cosmos.
 34. Dias Pereira. AG. Responsabilidade Médica por Violação do Consentimento Informado. In: *Biomédico CdD*, Editor. *Actas do 1º Congresso Internacional Responsabilidade Civil dos Médicos*.
 35. Kelly TJ. "Doctor, I Can't Remember You Telling Me About Those Risks!". *Medscape Business of Medicine* [consultado em 25 Agosto 2011].
 36. Fink AF, Prochazka AV, Henderson WG, Bartenfeld D, Nyirenda C, Webb A, et al. Predictors of Comprehension during surgical informed consent. *J Am Coll Surg*. 2010; 210:919-26.
 37. Franklin D. Uninformed consent: tech solutions for faulty permissions in health care. *Sci Am March*. 2011;15.
 38. Issa MM, Setzer E, Charaf C, Webb AL, Derico R, Kimberl IJ, et al. Informed versus uninformed consent for prostate surgery: the value of electronic consents. *J Urol*. 2006;176:694-9.
 39. Phillips KA, Dufresne RG, Jr, Wilkel C, Vittorio C. Rate of body dysmorphic disorder in dermatology patients. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:436-41.
 40. Castle DJ, Phillips KA, Dufresne RG. Body dysmorphic disorder and cosmetic dermatology: more than skin deep. *J Cosmet Dermatol*. 2004;3:99-103.
 41. Cotterill JA. Body dysmorphic disorder. *Dermatol Clin*. 1996;14:457-63.
 42. Pickering G. *Quest for Excellence in Medical Education: a personal survey*. Oxford: Oxford University Press; 1978.
 43. Beauchamp, TL, Childress JF. *Principals of Biomedical Ethics*. 5ª ed. Oxford: Oxford University Press; 2001.
 44. Durant G. *Bioética: Natureza, princípios, objetivos*. São Paulo: Paulus; 1995.
 45. Lobo Antunes J. *Inquietação Interminável*. Lisboa: Gradiva; 2010.
 46. Clark EG, Danbolt N. The Oslo Study of the Natural History of Untreated Syphilis. *J Chron Dis*. 1955; 3: 311-43.
 47. Hornblum AM. *Acres of Skin: Human Experiments at Holmesburg Prison*. New York: Routledge; 1998.
 48. Stone TH. *History of Medicine. Lessons in dermatology research: protecting vulnerable research participants*. *Virtual Mentor*. 2006; 8:533-7.
 49. Wayne J, Guglielmo MA. Doctors Badmouthing Other Doctors Incites Patients to Sue More. *Medscape Business of Medicine* [consultado em 20 Agosto 2013].
 50. Southgate MT. *The healing arts*. Oxford: Oxford University Press; 1994.

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

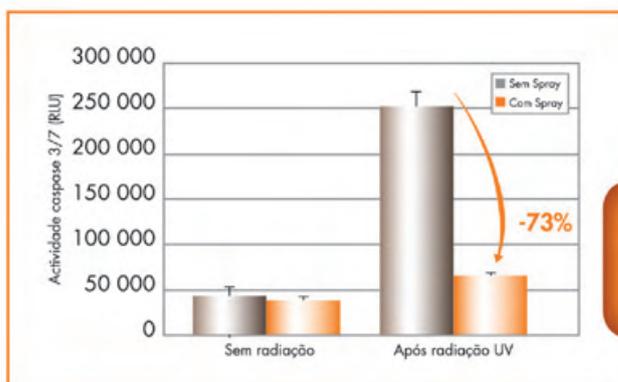


- Fotoestáveis
- Resistentes à água
- Sem parabenos

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



EAU THERMALE
Avène
Inovação em Dermatologia

URTICÁRIA CRÓNICA: NOVAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

Paulo Filipe

Professor de Dermatologia e Venereologia da Clínica Universitária de Dermatologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa/

Professor of Dermatology and Venereology of Lisbon University, Lisbon, Portugal

RESUMO – A urticária crónica é uma doença cutânea com um elevado impacto na qualidade de vida dos doentes, possuindo uma prevalência entre os 7,8 e os 22,3% e apresentando uma maior incidência em mulheres entre os 20 e os 40 anos. Entre os fatores que impactam a qualidade de vida encontram-se o desconforto induzido pelo prurido, a ansiedade causada pelo seu carácter recidivante e a incapacidade provocada pelos surtos imprevisíveis. Sendo uma doença em que os mastócitos são as células efetoras, as mais recentes normas de orientação clínica conjuntas da Secção de Dermatologia Secção de Dermatologia da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI), Rede Europeia Global de Alergia e Asma – fundada pela União Europeia (GA2LEN), Fórum Europeu de Dermatologia (EDF) e Organização Mundial de Alergia (WAO) para a urticária, recomendam que a abordagem terapêutica a esta doença deve assentar no tratamento sintomático, desaconselhando-se programas de rastreio morosos e dispendiosos. A primeira linha de tratamento recomendada são os anti-histamínicos H1 não sedativos (AHH1ns) em dose aprovada, sendo de seguida recomendada a utilização de omalizumab, ciclosporina A ou montelucaste como terapêutica adjuvante para os doentes que não respondam à terapêutica com AHH1ns em doses elevadas. O tratamento deve ser continuado até que o controlo completo dos sintomas seja atingido, da forma mais segura possível.

PALAVRAS-CHAVE – Urticária; Anti-histamínicos H1 não sedativos; Omalizumab.

NEW DERMATOLOGICAL TREATMENT FOR CHRONIC URTICARIA

ABSTRACT – Chronic urticaria is a skin disorder with a very high impact on patients' quality of life. It has a prevalence between 7,8 and 22,3% with a higher incidence in women between 20 and 40 years old. The intensity of the itch, the anxiety caused by its recurrent nature and also the incapacity caused by the unpredictable exacerbations are among the factors that mostly impact patient's quality of life. Being a mast cell-driven disease, the most recent recommendations of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the EU-funded network of excellence, the Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN), the European Dermatology Forum (EDF), and the World Allergy Organization (WAO) suggest a symptomatic treatment for chronic urticaria, with very limited routine diagnostic measures being recommended. Non-sedating anti-histamines H1 (AHH1ns), in approved dose, are recommended as first line of treatment followed by the utilization of omalizumab, cyclosporine A or montelukast as add-on treatment in patients that do not respond to high doses AHH1ns. The treatment must continue until the patient is symptoms free, in the most possible safe manner.

KEY-WORDS – Urticaria; Histamine H1 antagonists; Non-sedating; Omalizumab.

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

Artigo de Revisão

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 - Novembro/November 2014; Aceite/Accepted – Dezembro/December 2014

Correspondência:

Prof. Dr. Paulo Filipe
 Serviço de Dermatologia
 Hospital de Santa Maria
 Avenida Prof. Egas Moniz
 1649-035 Lisboa Portugal
 E-mail: paulolealfilipe@gmail.com

1. DEFINIÇÃO, CLASSIFICAÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A urticária engloba um grupo heterogéneo de doenças cujo padrão de reação cutânea é caracterizado pelo aparecimento súbito de pápulas eritematosas acompanhadas ou não de angioedema. As pápulas eritematosas são caracterizadas por um edema central de tamanho variável, normalmente rodeado de eritema, podendo estar associadas a prurido ou, por vezes, sensação de queimadura e tendo uma duração entre 1 a 24h. Por seu lado, o angioedema corresponde a um edema das camadas mais profundas da pele que se encontra associado normalmente a dor, com uma

resolução mais lenta do que as pápulas eritematosas, podendo demorar até 72h¹.

Em termos de classificação, a urticária pode ser classificada em aguda ou crónica com base no seu tempo de duração, sendo que numa urticária aguda o aparecimento das pápulas e/ou angioedema tem uma duração inferior a 6 semanas, enquanto no caso da urticária crónica os sintomas persistem por mais de 6 semanas. Dentro do grupo da urticária crónica, as mais recentes normas internacionais², estabelecem dois tipos de patologias: a urticária crónica espontânea (UCE), anteriormente designada por urticaria crónica idiopática, onde as urticárias crónicas com base autoimune se enquadram e na qual existe um desenvolvimento espontâneo

Tabela 1 - Classificação dos subtipos de urticária crónica (adaptado de Zuberbier T, et al. ²)

TIPO	SUBTIPO	DEFINIÇÃO
	Urticária espontânea crónica	Pápulas eritematosas e/ou angioedema espontâneos >6 semanas
Urticária Crónica Induzida	Urticária de contacto ao frio	Fator precipitante: objetos/ar/fluidos/vento frio
	Urticária de pressão tardia	Fator precipitante: pressão vertical (pápulas com latência 3-12h)
	Urticária de contacto ao calor	Fator precipitante: calor localizado
	Urticária solar	Fator precipitante: luz visível e/ou ultravioleta
	Urticária factícia/dermográfica	Fator precipitante: forças de cisalhamento mecânicas (pápulas em 1-5 minutos)
	Urticária/angioedema vibratória	Fator precipitante: forças vibratórias (por ex. martelo pneumático)
	Urticária aquagénica	Fator precipitante: água
	Urticária colinérgica	Precipitada pelo aumento da temperatura corporal devido a exercício físico, alimentos picantes
	Urticária de contacto	Precipitada pelo contacto com substâncias urticariogénicas
	Urticária/anafilaxia induzida pelo exercício	Fator precipitante: exercício físico

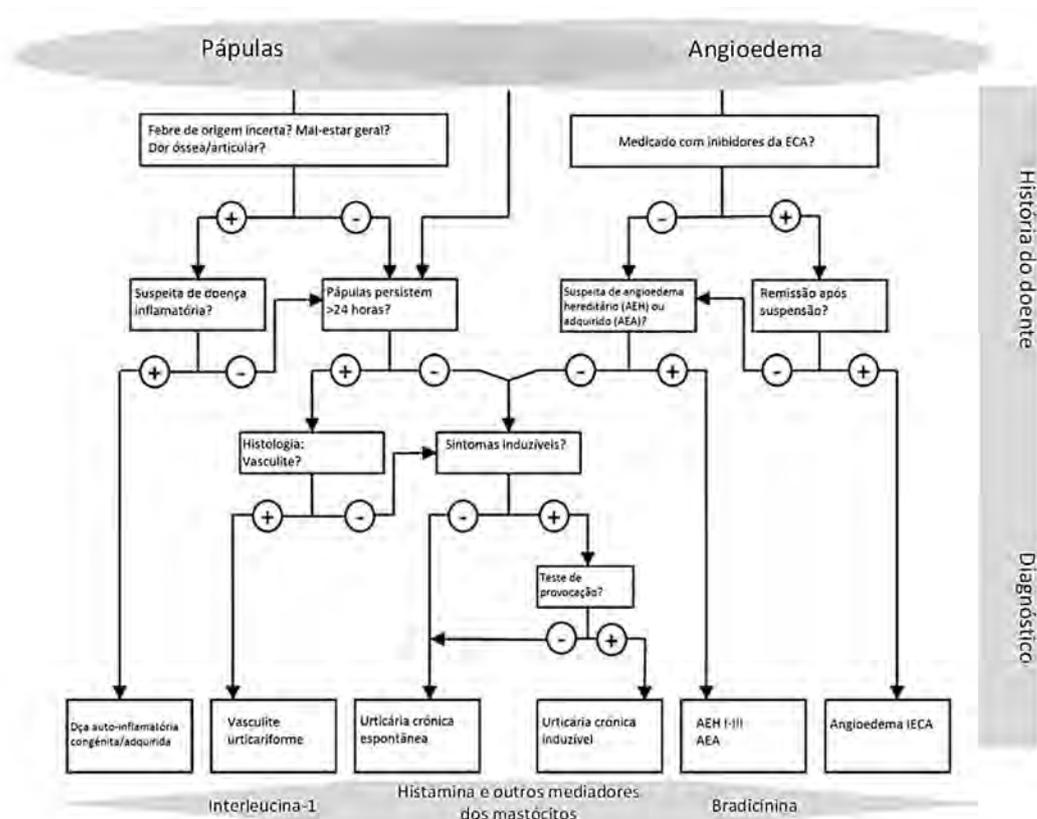


Fig 1 - Algoritmo para a abordagem diagnóstica em doentes com pápulas eritematosas e/ou angioedema. AEH – angioedema hereditário; AEA – angioedema adquirido; ECA – enzima conversora da angiotensina (adaptado de Zuberbier T, et al.²).

de sintomas sem qualquer fator desencadeante identificado, e a urticária crónica induzida (UCI) que engloba todas as urticárias em que o agente desencadeante se encontra identificado, como as urticárias físicas (frio, pressão, calor, solar, dermatográfica e de vibração) e outras (aquagénica, colinérgica e ao exercício) (Tabela 1).

Em relação à apresentação clínica da UCE, um a dois terços dos indivíduos com UCE apresentam pápulas e angioedema, cerca de um terço apresenta apenas pápulas, e uma percentagem inferior apresenta apenas angioedema¹.

Dados epidemiológicos mostram que 7,8 a 22,3% da população em algum momento da sua vida sofre de urticária crónica, com 0,5 a 1% da população a ter um episódio de urticária a cada instante, sendo a sua incidência maior em mulheres, com um pico entre os 20 e os 40 anos de idade^{1,3,4}.

Relativamente à duração da UCE, na maioria dos casos verifica-se uma remissão espontânea da doença entre 1 a 5 anos,1 no entanto, alguns doentes podem sofrer durante 50 anos desta patologia⁵.

2. PATOGÉNESE E DIAGNÓSTICO

A etiologia da urticária crónica espontânea é ainda desconhecida, sabendo-se, no entanto, que os mastócitos da derme se encontram extensiva e repetidamente ativados¹. Estes mastócitos libertam mediadores pró-inflamatórios, principalmente histamina (vasodilatação venular pós capilar e aumento da permeabilidade), por vias específicas que envolvem IgE e os seus recetores, ou por vias não específicas, o que justifica o aparecimento de prurido, pápulas, eritema e/ou angioedema^{1,2}.

Relativamente ao diagnóstico da urticária, as mais recentes normas internacionais sugerem a utilização de um algoritmo de cinco passos (Fig. 1). Este algoritmo permite diferenciar entre UCE e outras patologias, nomeadamente, doenças auto-inflamatórias, vasculite urticariforme e angioedema mediado pela bradicinina². Após esta diferenciação, o diagnóstico de UCE deve fazer-se através da história clínica detalhada do doente, contendo as 23 questões referidas na Tabela 2. Após a obtenção de uma história clínica detalhada,

Artigo de Revisão

Tabela 2 - Questões que devem ser colocadas para o correto diagnóstico da UCE (adaptado de Zuberbier T, et al.²).

NÚMERO	QUESTÃO
1	Tempo/duração da doença
2	Frequência/duração e fatores desencadeantes
3	Variação diurna
4	Relação com fins-de-semana, férias, viagens para o estrangeiro
5	Forma, tamanho e distribuição das lesões
6	Forma, tamanho e distribuição das lesões
7	Angiodema associado
8	Sintomas subjetivos associados
9	História familiar/individual de atopia
10	Alergias prévias, infeções, outras doenças
11	Acontecimentos durante intervenções cirúrgicas
12	Queixas digestivas
13	Associação com agentes físicos ou exercício
14	Uso de fármacos (AINEs, hormonas, imunizações, injeções, laxantes, colírios ou medicina alternativa
15	Relação com alimentos
16	Relação com período menstrual
17	Hábitos de fumador
18	Trabalho
19	Hobbies
20	Stress
21	Qualidade de vida e impacto emocional
22	Terapêutica prévia e resposta
23	Exames complementares de diagnósticos já efetuados e resultados

é recomendada uma examinação física do doente com a realização de testes de provocação e testes físicos apenas se for verificada a sua real necessidade. De acordo com as mais recentes normas internacionais

são recomendados poucos exames complementares de diagnóstico, desaconselhando-se os programas de rastreio morosos e dispendiosos, normalmente utilizados para a identificação das causas da urticária crónica².

3. MEDIAÇÃO DA ATIVIDADE DA DOENÇA E QUALIDADE DE VIDA

A medição da atividade da doença é um fator muito importante e deve ter em conta o impacto tanto da doença como do tratamento na vida dos doentes. Nos doentes com UCE é recomendada, segundo as mais recentes normas internacionais, a utilização do índice *Urticaria Activity Score* (UAS)^{2,6}. Este índice permite a medição da atividade ao longo do curso da doença, bem como uma avaliação da resposta ao tratamento, e baseia-se na documentação diária, pelo doente, dos respetivos sintomas. Assim, em cada dia, durante 7 dias, o doente escreve o número de pápulas detetadas nas últimas 24 horas, classificando esse número de 0 a 3 como indicado na Tabela 3. O doente classifica ainda a intensidade do prurido, classificando-a de 0 a 3 como indicado na Tabela 3. O índice diário assim obtido (0-6) é somado durante 7 dias, obtendo-se um índice semanal (UAS7) entre 0 e 42. No caso dos doentes com angioedema, está recomendada a utilização de uma escala específica, o *Angioedema Activity Score* (AAS), que consiste em 13 itens referentes às últimas 24h⁷.

As normas de orientação clínica recomendam adicionalmente a determinação do impacto da UCE na

Tabela 3 - Urticaria Activity Score (UAS) (adaptado de Zuberbier T, et al.²).

GRAU	PÁPULAS	PRURIDO
0	Nenhuma	Nenhum
1	Ligeiro (<20 pápulas/24h)	Ligeiro (facilmente tolerado. Está presente mas não é limitativo)
2	Moderado (20-50 pápulas/24h)	Moderado (problemático mas sem interferência na atividade quotidiana ou no sono)
3	Intenso >50 pápulas/24h ou existência de área grande de pápulas e pápulas confluentes)	Intenso (grave, incapacitante na atividade quotidiana ou no sono)

qualidade de vida dos doentes. De facto, apesar de ser uma doença sem aparente impacto na mortalidade, com uma remissão espontânea, existem diversos fatores que comprometem a qualidade de vida dos doentes com UCE. Entre estes, o desconforto induzido pelo prurido, a ansiedade causada pelo carácter recidivante, a ausência de uma causa específica identificada e a incapacidade provocada pelos surtos imprevisíveis de prurido e tumefação, são exemplos de fatores que tornam a UCE uma doença com um elevado impacto na qualidade de vida⁸. Quando comparada com outras doenças com manifestações cutâneas como a psoríase e a dermatite atópica, verifica-se que o desconforto físico e a limitação das atividades da vida diária induzidos pela UCE são significativamente superiores^{9,10}. Para a medição do impacto desta patologia na qualidade de vida é recomendada a utilização do questionário *Chronic Urticaria Quality of Life (CU-Q2oL)*, um questionário recente baseado nas queixas mais comuns dos doentes com urticária crónica que tem demonstrado fiabilidade em parâmetros como prurido, edema, impacto nas atividades diárias, distúrbios do sono, aparência e limitações¹¹. No caso de doentes que apresentem angioedema, é recomendada a utilização do questionário *Angioedema Quality of Life (AE-QoL)*¹². A utilização do *Dermatology Life Quality Index (DLQI)* também se encontra validado na UCE.

4. OPÇÕES TERAPÊUTICAS

De acordo com as normas de orientação clínica conjuntas da Secção de Dermatologia da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI), Rede Europeia Global de Alergia e Asma – fundada pela União Europeia (GA2LEN), Fórum Europeu de Dermatologia (EDF) e Organização Mundial de Alergia (WAO) para a urticária, a abordagem terapêutica da UCE deve assentar no tratamento sintomático². Assim, é recomendada a utilização de uma terapêutica universal, baseada no facto da urticária ser uma doença em que os mastócitos são as células efetoras, que deve ser continuada até que o controlo completo dos sintomas seja atingido, da forma mais segura possível². O mais recente algoritmo de tratamento proposto encontra-se representado na Fig. 2.

Tal como previamente recomendado¹³ os anti-histamínicos H1 não sedativos (AHH1ns) (em dose aprovada), como por exemplo loratidina, cetirizina, levocetirizina e fexofenadina, são o tratamento de primeira linha, devendo ser prescritos como terapêutica

preventiva. Nos doentes que não respondam de forma adequada ao AHH1ns em dose aprovada, a dosagem deve ser aumentada após um máximo de 2 semanas, até 4x a dose aprovada. De facto, existem já estudos que demonstram o benefício da utilização de uma dose de AHH1ns superior à aprovada¹³⁻¹⁶. No entanto, dado que a maioria dos anti-histamínicos H1 são pré-metabolizados no fígado via citocromo P-450 e eliminados através dos rins, a redução da dose de anti-histamínicos é aconselhada em doentes com insuficiência renal ou hepática.

Adicionalmente, cerca de metade dos doentes com UCE responde de forma inadequada aos AHH1ns em dose aprovada e cerca de um quarto dos doentes permanece sintomático mesmo após aumento de dose até 4x a dose recomendada pelo que são necessárias outras opções terapêuticas para doentes refratários. Segundo as mais recentes normas internacionais, é recomendada a utilização de omalizumab, ciclosporina A ou montelucaste como terapêutica adjuvante para os doentes que não respondam à terapêutica com AHH1ns em doses elevadas².

O omalizumab é um anticorpo monoclonal humano produzido com recurso a tecnologia de DNA recombinante que pertence ao grupo farmacoterapêutico dos fármacos para doenças obstrutivas das vias aéreas, possuindo desde Outubro de 2005 indicação no tratamento da asma alérgica grave. Desde Março de 2014 que a indicação do omalizumab inclui também a terapêutica adjuvante na UCE em adultos e adolescentes (idade igual ou superior a 12 anos) com resposta inadequada ao tratamento com AHH1ns.

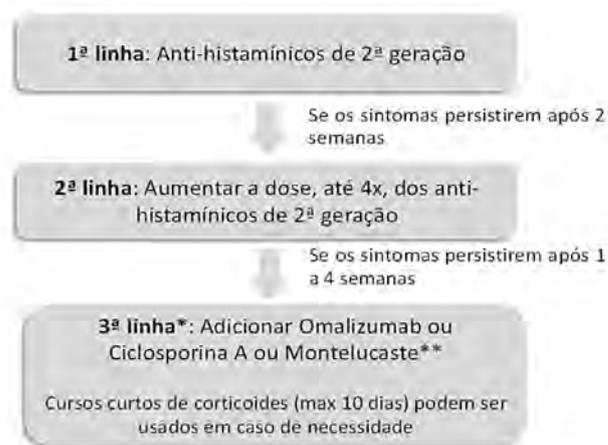


Fig 2 - Algoritmo para o tratamento da urticária crónica (adaptado de Zuberbier T, et al.²).

Artigo de Revisão

Inúmeros reportes de casos, casos de série, bem como ensaios aleatorizados e controlados com placebo, têm demonstrado a eficácia do omalizumab no tratamento da UCE em doentes refratários a AHnsH1¹⁷⁻²⁷. De salientar os estudos de fase III onde é possível verificar que uma proporção significativa de doentes, entre os 52 e os 66%, ficou com os sintomas de UCE suprimidos para níveis mínimos ($UAS7 \leq 6$) ao fim de 12 semanas de tratamento com omalizumab 300mg administrado a cada 4 semanas^{20,24}. No estudo ASTERIA II, 44% dos doentes com UCE a fazerem Xolair 300mg ficaram completamente livres de sintomas ($UAS7=0$) após 12 semanas de tratamento²⁴. No estudo GLACIAL, em que os doentes com UCE eram refratários a 4x a dose aprovada de AHH1ns, a resposta foi semelhante, com total eliminação ou supressão parcial dos sintomas após 2 semanas de tratamento e mantida durante as 24 semanas de tratamento²⁰.

Relativamente à segurança e tolerabilidade, a incidência de eventos adversos (EA) graves durante o período de tratamento foi reduzida e com uma distribuição semelhante, ou mesmo inferior, nos grupos omalizumab em comparação com o grupo placebo. Não foram registadas quaisquer mortes durante o programa de desenvolvimento e os EAs mais frequentes foram rinofaringite, cefaleia, sinusite, infeção respiratória superior, tosse, urticária idiopática e artralgia. A maioria dos EAs foi classificada como de intensidade ligeira a moderada, não se tendo verificado diferenças no perfil de tolerabilidade e segurança nos adolescentes nem de acordo com a co-terapêutica. No período de seguimento não se detetou um efeito rebound após suspensão da terapêutica^{20,24}. Em relação ao mecanismo de ação do omalizumab nos doentes com UCE existem atualmente várias hipóteses, sendo a primeira que o omalizumab, ao diminuir os níveis sanguíneos de IgE livre, e subsequentemente na pele, poderá conduzir à *down-regulation* de uma grande percentagem dos recetores de superfície de IgE, diminuindo assim a sinalização a jusante através da via da FcεRI. A ativação celular seria assim diminuída e os processos inflamatórios subsequentes (ativação do complemento, infiltração celular) seriam também suprimidos. Em consequência, a frequência e gravidade dos sintomas de UCE seriam diminuídos²⁸. Uma hipótese alternativa é a de que a diminuição dos níveis circulantes de IgE conduza à dessensitização rápida e inespecífica dos mastócitos cutâneos. Depois, os efeitos como a *down-regulation* da FcεRI poderão auxiliar na manutenção da resposta²². Em qualquer um dos casos, a inibição da IgE mais provavelmente conduzirá à regulação a

jusante da via da FcεRI e à redução subsequente dos processos inflamatórios comuns na UCE.

Relativamente aos restantes tratamentos de terceira linha, a ciclosporina A, numa dose de 4 a 6mg/kg/dia tem um efeito moderado e direto na libertação dos mediadores pelos mastócitos, tendo já mostrado eficácia em ensaios duplamente ocultos e controlados com placebo, por vezes em combinação com AHH1ns²⁹⁻³³. É importante salientar que a ciclosporina A não é recomendada como tratamento *standard* devido à elevada incidência de EAs,³³ estando de facto contra indicada em doentes com função renal anormal, hipertensão não controlada, infeções não controladas ou com qualquer outro tipo de situação maligna. Sendo assim, a sua utilização é recomendada somente nos casos de doença grave refratária a dose elevadas de anti-histamínicos e deve ser limitada a 3 meses ou menos.

Em relação aos antagonistas de leucotrienos, aprovados para o tratamento da rinite alérgica, estes estão associados a uma baixa evidência de eficácia no tratamento da UCE, sendo que a melhor evidência é para o montelukaste numa dosagem de 10 mg/dia^{2,34}.

Em caso de agudização dos sintomas as mais recentes normas internacionais recomendam a utilização de corticoides sistémicos por períodos máximos de 10 dias consecutivos, sendo necessária uma dose entre 20 a 50 mg/dia³⁵. Aquando da utilização desta medicação de alívio, é necessário ter em atenção os EAs associados ao seu uso prolongado, nomeadamente, o desenvolvimento de hipertensão, osteoporose, glaucoma e aumento do risco de infeção, entre outros.

De salientar que nas mais recentes normas internacionais foi retirada a recomendação anterior acerca da utilização de antagonistas dos recetores H2 e dapsona por falta de evidência científica².

5. CONCLUSÕES

Sendo a urticária crónica uma doença devastante da qualidade de vida dos doentes, a criação de normas de orientação clínica é de extrema importância e necessidade. Segundo as mais recentes recomendações conjuntas da Secção de Dermatologia Secção de Dermatologia da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI), Rede Europeia Global de Alergia e Asma – fundada pela União Europeia (GA2LEN), Fórum Europeu de Dermatologia (EDF) e Organização Mundial de Alergia (WAO) para a urticária são desaconselhados programas de rastreio morosos e dispendiosos em prol de uma abordagem terapêutica

baseada num tratamento sintomático que deve ser continuado até que o controlo completo dos sintomas seja atingido, da forma mais segura possível. A primeira linha de tratamento recomendada são os AHH1ns em dose aprovada, sendo de seguida recomendada a utilização de omalizumab, ciclosporina A ou montelucaste como terapêutica adjuvante para os doentes que não respondam à terapêutica com AHH1ns em doses elevadas. De salientar que com a exceção da terapêutica com AHH1ns em dose aprovada e o omalizumab, todas as outras opções terapêuticas recomendadas são *off-label*, vindo o omalizumab preencher uma lacuna terapêutica no tratamento de doentes com urticária crônica grave refratária ao tratamento com AHH1ns.

REFERÊNCIAS

1. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317-30.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868-87.
3. Gaig P, Olona M, Munoz LD, Caballero MT, Dominguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2004;14(3):214-20.
4. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(8):869-73.
5. Beltrani VS. Managing the patient with hives. *Dermatol Nurs*. 1993;5(4):281-5, 288.
6. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy*. 2008;63(6):777-80.
7. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1365-72, 1372.
8. Yosipovitch G, Greaves M. Chronic idiopathic urticaria: a "Cinderella" disease with a negative impact on quality of life and health care costs. *Arch Dermatol*. 2008;144(1):102-3.
9. Grob JJ, Gaudy-Marqueste C. Urticaria and quality of life. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006;30(1):47-51.
10. Grob JJ, Revuz J, Ortonne JP, Auquier P, Lorette G. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol*. 2005;152(2):289-95.
11. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy*. 2005;60(8):1073-8.
12. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013;68(9):1185-92.
13. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy*. 2006;61(3):321-31.
14. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):676-82.
15. Staevska M, Gugutkova M, Lazarova C, Kralimarkova T, Dimitrov V, Zuberbier T, et al. Night-time sedating H1 -antihistamine increases daytime somnolence but not treatment efficacy in chronic spontaneous urticaria: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2014;171(1):148-54.
16. Weller K, Ardelean E, Scholz E, Martus P, Zuberbier T, Maurer M. Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(2):168-74.
17. Buyukozturk S, Gelincik A, Demirturk M, Kocaturk E, Colakoglu B, Dal M. Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: a real life survey. *J Dermatol*. 2012;39(5):439-42.
18. Groffik A, Mitzel-Kaoukhov H, Magerl M, Maurer M, Staubach P. Omalizumab-an effective and safe treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2011;66(2):303-5.
19. Ivyanskiy I, Sand C, Thomsen SF. Omalizumab for chronic urticaria: a case series and overview of the literature. *Case Rep Dermatol*. 2012;4(1):19-26.
20. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with

Artigo de Revisão

- symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):101-9.
21. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):101-9.
 22. Kaplan AP, Popov TA. Biologic agents and the therapy of chronic spontaneous urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14(4):347-53.
 23. Magerl M, Schmolke J, Siebenhaar F, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine. *Allergy.* 2007;62(12):1465-8.
 24. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368(10):924-35.
 25. Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(4):406-11.
 26. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):567-73.
 27. Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(2):190-3.
 28. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(6):777-87.
 29. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(4):409-13.
 30. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol.* 2000;143(2):365-72.
 31. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, Munday MR, Peachell PT. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol.* 2007;150(4):509-18.
 32. Stellato C, de PA, Ciccarelli A, Cirillo R, Patella V, Casolaro V, et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol.* 1992;98(5):800-4.
 33. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(4):705-9.
 34. Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(9):1401-7.
 35. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(5):386-90.

A ECOGRAFIA NO ESTADIAMENTO E SEGUIMENTO DO MELANOMA CUTÂNEO

Joana Cabete¹, Vasco Serrão², Alexandre João², Stefan Rapprich³

¹Interna da Formação Específica de Dermatologia e Venereologia/Resident; Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Santo António dos Capuchos – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant; Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Santo António dos Capuchos – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

³Assistente Hospitalar Graduado de Dermatologia, Venereologia e Alergologia/Graduated Consultant; Hautklinik, Klinikum Darmstadt, Darmstadt, Alemanha

RESUMO – A ecografia ganhou maior aplicabilidade na Dermatologia com o aparecimento de sondas de maior frequência que possibilitam a visualização de lesões localizadas na pele e tecido celular subcutâneo. A ecografia de alta resolução tem-se desenvolvido particularmente na área do melanoma, onde se tem posicionado não só como exame complementar à vigilância clínica, mas também como método de estadiamento ganglionar. Neste âmbito, a ecografia é mais sensível que a palpação ganglionar, mostra-se superior a outros métodos de imagem no diagnóstico precoce da metastização locoregional e, quando realizada preliminarmente em combinação com a citologia de aspiração por agulha fina, pode diminuir o número de biopsias do gânglio sentinela. Actualmente, os estudos disponíveis sugerem que a ecografia tem um papel relevante na avaliação da doença loco-regional, em particular no doente com melanoma de risco intermédio ou elevado.

PALAVRAS-CHAVE – Melanoma, ultrassonografia; Neoplasias da pele, ultrassonografia; Estadiamento de neoplasias.

ULTRASONOGRAPHY FOR LOCOREGIONAL STAGING AND FOLLOW-UP OF CUTANEOUS MELANOMA

ABSTRACT – Ultrasonography gained a wider applicability in Dermatology with the emergence of higher frequency probes that allow the visualization of lesions in the skin and subcutaneous tissue. High-resolution ultrasound has developed particularly in the field of malignant melanoma, and has positioned itself not only as an image complement to physical examination, but also as a locoregional staging technique. In fact, ultrasonography is more sensitive than lymph node palpation, it is superior to other imaging techniques when it comes to the early detection of locoregional metastasis and, when performed preliminarily in combination with fine needle aspiration cytology, it may reduce the number of sentinel-node biopsies. Presently, available studies suggest that ultrasound has a relevant part in the evaluation of locoregional disease, particularly in patients with intermediate or high-risk cutaneous melanoma.

KEY-WORDS – Melanoma, ultrasonography; Neoplasm staging; Skin neoplasms, ultrasonography.

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 - Outubro/October 2014; Aceite/Accepted – Dezembro/December 2014

Artigo de Revisão

Correspondência:

Dr.ª Joana Cabete

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospital de Santo António dos Capuchos - Centro Hospitalar de Lisboa Central
Alameda Santo António dos Capuchos
1169-050, Lisboa, Portugal
Phone number: 00351213136300
Fax: 00351213562208
E-mail: joanacabete@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A incidência do melanoma maligno tem vindo a aumentar nas últimas décadas, sobretudo nas populações caucasianas da Europa, América do Norte e Austrália¹⁻⁴. Por oposição, a mortalidade associada tem-se mantido estável⁵. Contudo, e tal como para as demais neoplasias, esta mortalidade é dependente do estágio clínico. De acordo com o sistema de estadiamento do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), interferem na equação da sobrevida do doente com melanoma elementos relativos ao tumor primário (espessura de Breslow, ulceração e índice mitótico), bem como a demonstração de invasão loco-regional e de metastização à distância^{6,7}. Em pelo menos dois terços dos casos de melanoma a disseminação loco-regional por via linfática precede a metastização hematogénea⁸. Desta forma, o envolvimento ganglionar é um reconhecido factor prognóstico major de sobrevivência e de recorrência, com taxas de sobrevida aos 5 anos para o estágio III variando de 29 a 70%, conforme a carga tumoral ganglionar⁹. Este aspecto é não só dependente do número de gânglios envolvidos, mas também da presença de micro ou de macrometástases ganglionares, com pior prognóstico para as últimas^{10,11}. A identificação de metástases nas vias de drenagem linfática ou nas cadeias ganglionares regionais determina ainda, face à doença localizada, uma abordagem cirúrgica e médica mais complexa que pode incluir a realização de linfadenectomia, terapêutica loco-regional, terapêutica sistémica e radioterapia⁹. Perante estes factos, o diagnóstico precoce do envolvimento ganglionar subsiste como um dos pilares da avaliação do doente com melanoma maligno.

A biopsia do gânglio sentinela continua a ser o procedimento de eleição nas diferentes normas de orientação para o estadiamento loco-regional¹². Por sua vez, as indicações referentes à vigilância clínica, imagiológica e laboratorial, bem como respectivos

esquemas de seguimento, variam consideravelmente. A indicação normativa para a utilização da ecografia ganglionar em carácter complementar à palpação é exemplo disso mesmo, estando apenas vigente nas orientações nacionais de países como a Alemanha, Itália, França, Austrália e Nova Zelândia, sendo também praticada ocasionalmente noutros centros europeus e americanos¹²⁻¹⁵.

Os autores fazem uma breve revisão sobre o método ecográfico e suas aplicações na abordagem do doente com o diagnóstico de melanoma maligno cutâneo.

2. ECOGRAFIA DE ALTA RESOLUÇÃO

A ecografia foi introduzida em várias áreas da Medicina na década de 50. Quase 30 anos depois, em 1979, é usada pela primeira vez na Dermatologia¹⁶. A sua aplicabilidade nesta especialidade viria, contudo, a desenvolver-se anos mais tarde com a introdução da ecografia de alta resolução¹⁶. Este meio complementar de diagnóstico consiste na utilização de *scanners* equipados com sondas de alta frequência (7,5 MHz ou superior) e com *software* para estudo Doppler a cores, e permite a visualização de lesões de pequena dimensão localizadas na pele e tecido celular subcutâneo, gânglios linfáticos incluídos¹⁷. A visualização das cadeias linfáticas periféricas requer sistemas com transdutores entre 7,5 a 15 MHz¹⁷.

Os ultrassons têm sido particularmente explorados nas diferentes vertentes diagnósticas do melanoma maligno, designadamente na identificação e determinação da espessura do tumor primário, no estadiamento loco-regional e no diagnóstico da recorrência¹⁸. Enquanto a análise ecográfica do tumor primário permanece sobretudo experimental, a ecografia de alta resolução tem-se posicionado acima de tudo no acompanhamento do doente com diagnóstico de melanoma e ainda como método de estadiamento ganglionar¹⁹.

3. APLICABILIDADE CLÍNICA

3.1. Método de seguimento

No acompanhamento clínico do doente com melanoma, para além da cuidadosa inspecção e palpação da cicatriz operatória e da vigilância de lesões melanocíticas, é fundamental a exclusão de envolvimento ganglionar. Porém, o exame clínico, através da palpação ganglionar, detecta apenas a presença de macrometástases. Estima-se, assim, que pelo menos 25% das metástases ganglionares não sejam diagnosticadas por este método²⁰⁻²². Na realidade, a técnica da palpação é condicionada por diversos factores que propiciam falsos negativos. Em traços gerais, estes compreendem a localização menos acessível de algumas cadeias ganglionares, possíveis variações anatómicas, obesidade, focos metastáticos de pequena dimensão ou em localização profunda no tecido celular subcutâneo, bem como a existência de cicatrizes cirúrgicas ou de dermite rádica. A ecografia, como método de imagem, procura complementar a palpação, ultrapassando as suas limitações. Assim, quando comparada com a palpação, a ecografia de alta resolução apresenta igual especificidade (>96%), porém maior sensibilidade (86-99% vs 25-71%) em vários estudos,^{20,21,23-25} sensibilidade essa que aumenta quando a ecografia é combinada com a citologia aspirativa por agulha fina^{26,27}. Uma metanálise de 12 estudos que incluíram um total de 6642 doentes e 18610 observações (palpação ganglionar seguida de ecografia) demonstrou o maior poder discriminatório da ecografia, sugerindo a sua inclusão na rotina de seguimento do doente com o diagnóstico de melanoma²⁸.

Relativamente aos outros métodos complementares disponíveis, uma metanálise de 74 estudos, compreendendo um total de 10528 doentes, comparou a ecografia, a tomografia computadorizada (TC), a tomografia por emissão de positrões (TEP) e a tomografia por emissão de positrões acoplada a tomografia computadorizada (TEP/TC) no estadiamento e acompanhamento de doentes com melanoma. Destas quatro modalidades imagiológicas, a ecografia mostrou maior sensibilidade e especificidade na detecção de metástases ganglionares (sensibilidade e especificidade, respectivamente: ecografia 60% e 97%; TC 9% e 92%; TEP 30% e 96%, TEP/TC 11% e 97%), enquanto a TEP/TC foi superior no diagnóstico da metastização à distância²⁹. A ecografia é sugerida, portanto, como o método de eleição para a vigilância ganglionar regular,^{29,30} capaz de diagnosticar precocemente até um terço das metástases ganglionares não palpáveis clinicamente, a partir dos 3 mm de diâmetro^{21,24,31-34}.

Como método de acompanhamento, o exame ecográfico tem como objectivos primários o diagnóstico precoce de metástases de novo ou da recidiva loco-regional. Olhando para os centros europeus, as orientações alemãs e italianas prevêem a realização deste método complementar em doentes com melanomas de estágio IB ou superior e as francesas a partir do estágio IIA, em periodicidade trimestral ou semestral, dependendo do estágio e do ano de seguimento¹³⁻¹⁵. A vigilância ecográfica tem portanto interesse em todos os doentes de risco intermédio e elevado, independentemente da realização ou não de biopsia do gânglio sentinela e/ou de linfadenectomia. No que se refere aos doentes de baixo risco, isto é, em estágio IA, este método não está recomendado como rotina no seu seguimento, embora possa ser realizado à data do diagnóstico primário para eventual referência futura³⁰.

3.2. Método de estadiamento

A ecografia ganglionar mostra ainda grande potencial como método primário no algoritmo de diagnóstico e estadiamento do melanoma maligno, quando realizada antes da biopsia do gânglio sentinela.

O papel da biopsia do gânglio sentinela tem vindo a ser activamente discutido pela comunidade científica. Recentemente foram publicados os resultados do estudo *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I)* que incluiu 2001 doentes com melanoma cutâneo excisado, seguidos ao longo de 10 anos. Neste estudo, a realização da biopsia do gânglio sentinela concedeu informação prognóstica, mas não evidenciou impacto estatisticamente significativo na sobrevida a 10 anos da população global analisada³⁵. Nesta sequência, na ausência de demonstrado benefício na sobrevida para todos os doentes,³⁵⁻³⁷ parece legítimo considerar técnicas ou métodos alternativos à biopsia do gânglio sentinela, particularmente se associados a menor custo, risco e morbidade^{38,39}. Tomando o exemplo de outras neoplasias (mama ou glândula tiroideia, por exemplo), a realização pré-cirúrgica de ecografia ganglionar acoplada à citologia aspirativa por agulha fina do gânglio sentinela, marcado previamente por linfocintigrafia, poderia obviar a biopsia do gânglio sentinela em doentes com citologias positivas que seriam, assim, encaminhados directamente para linfadenectomia⁴⁰⁻⁴³. De facto, a citologia aspirativa por agulha fina guiada por ecografia apresentou, num recente estudo, uma sensibilidade de 51% e uma especificidade de 99%⁴⁰. Por conseguinte, usado como adenda pré-cirúrgica da biopsia do gânglio sentinela, este método poderá identificar pelo menos metade dos gânglios sentinela positivos, evitando, deste modo, a

Artigo de Revisão

realização daquele procedimento^{40,44}. Para além da evidente redução de custos,⁴⁵⁻⁴⁷ há que notar que nenhum doente é negligenciado com este algoritmo uma vez que na ausência de achados citológicos relevantes se prossegue com a biopsia do gânglio^{40,43}.

Alguns autores estimam que a positividade do gânglio sentinela possa não ter relevância prognóstica em até um terço dos doentes^{37,48}. Doentes com metástases de dimensão inferior a 0,1mm, especialmente se subcapsulares, parecem ter um prognóstico semelhante àqueles com gânglio sentinela negativo^{37,48}. Este conceito de “falso-positivo” baseia-se na demonstração de que alguns pequenos depósitos metastáticos de melanoma estão destinados à dormência ou à apoptose, não progredindo, portanto, para doença ganglionar palpável⁴⁹. Estes doentes incorrem em sobre-estadiamento e, conseqüentemente, são submetidos a procedimentos desnecessários^{37,48}. Para estes autores, o conceito de vigilância ganglionar ecográfica seriada poderá futuramente estender-se a estes doentes com submicrometástases no gânglio sentinela: na premissa de que estes depósitos “falsos-positivos” não crescem, a visualização de focos na ecografia (habitualmente a partir dos 3 mm)³⁴ determinaria progressão de doença e poderia identificar, assim, os doentes com indicação para linfadenectomia^{37,48-50}. Ainda assim, e à luz da evidência reunida com o estudo MSLT-I, este conceito deve ser interpretado com precaução, na medida em que a biopsia de gânglio sentinela continua a ser o procedimento de estadiamento de eleição, pela sua importância prognóstica e aparente impacto na sobrevida dos melanomas de espessura intermédia e espessos³⁵.

3.3 O exame ecográfico e achados relevantes

A ecografia de alta resolução no contexto do melanoma maligno cutâneo é um exame realizado tradicionalmente por Imagiologistas ou por Dermatologistas com formação prévia. A observação ecográfica deve iniciar-se na região do tumor primário ou, mais frequentemente, na sua cicatriz, abrangendo uma área perilesional de cerca de 10 cm. O objectivo primário nesta localização é a identificação de potenciais lesões satélite ou de metástases em trânsito. Seguidamente, a sonda deve progredir ao longo do presumível trajecto dos vasos linfáticos de drenagem para as cadeias ganglionares regionais, detendo-se nestas últimas. As especificidades anatómicas de cada região devem ser respeitadas. Por exemplo, os melanomas do tronco podem ter um padrão de metastização menos previsível, pelo que o exame ecográfico deve explorar os vasos e os gânglios linfáticos bilaterais,

incluindo as observações axilar, inguinal e supraclavicular^{21,51}. Note-se que a metastização pode envolver várias cadeias ganglionares em simultâneo ou surgir em bacias não regionais, particularmente após procedimentos cirúrgicos que possam alterar o padrão de drenagem linfática, tais como a biopsia do gânglio sentinela ou a linfadenectomia⁵². Ao mover a sonda sobre a pele é importante prestar não só atenção à imagem em tempo real no ecrã, mas também a irregularidades ou ressaltos sentidas ao manusear a sonda. As cadeias ganglionares devem ser inicialmente exploradas com o doente em posição supina. A posição sentada facilita, contudo, a observação das cadeias supraclaviculares, dos gânglios retroauriculares e da nuca, facilita o acesso à região mais posterior da axila e permite ainda percorrer os trajectos linfáticos dos melanomas dorsais até às cadeias axilares.

Quando presentes, alguns achados ecográficos são muito sugestivos de infiltração ganglionar metastática. As lesões satélite e as metástases em trânsito aparecem como nódulos subcutâneos hipoecóicos^{42,51}. Porque a melanina reflecte fracamente os ultrassons, as metástases de melanoma são tipicamente hipoecogénicas⁵³. São lesões bem delimitadas, por vezes irregulares, de forma redonda, ovalar ou lobulada e de vascularização



Fig 1 - Metástase ganglionar axilar: lesão hipoecogénica e heterogénea, bem delimitada, sem reforço posterior e com uma razão dos seus diâmetros longitudinal e transversal de 1,77.

Artigo de Revisão

variável. A avaliação ganglionar deve ter em conta a dimensão, forma, contornos e textura ecográfica interna de cada gânglio. Gânglios arredondados apresentando uma razão dos seus diâmetros longitudinal e transversal inferior a 2, hipoeecóicos e heterogéneos são considerados muito suspeitos, tanto mais quanto maior a sua dimensão (Fig. 1)⁵⁴. Focos hipoeecogénicos únicos ou múltiplos podem sugerir micrometastização (Fig. 2)^{42,51}. O espessamento cortical focal ou assimétrico traduz infiltração neoplásica periférica e é também um indicador de malignidade, bem como a substituição parcial ou total do hilo por tecido hipoeecóico (Tabela 1)^{18,51}. O padrão de vascularização pode ser inconstante, muito embora a vascularização periférica seja um achado comum e precoce na metastização ganglionar⁵¹.

O diagnóstico diferencial deve ser efectuado com outras estruturas tendencialmente hipoeecogénicas, tais como quistos, seromas, hematomas ou abscessos. Nestes casos, entre outras características morfológicas, a presença de reforço posterior da estrutura hipoeecogénica favorece a benignidade. Assinale-se que o padrão somomorfológico típico das metástases de melanoma pode ser encontrado em metástases de outros tumores sólidos, não sendo por isso tumor-específico. À semelhança

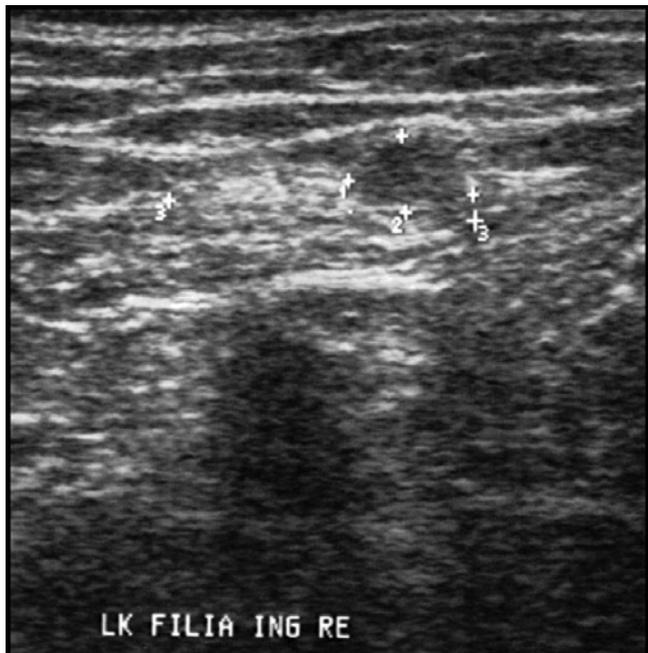


Fig 2 - Metástase ganglionar inguinal: metastização parcial de gânglio (limitado por diâmetro 3), observando-se lesão hipoeecogénica, heterogénea, com uma razão dos seus diâmetros longitudinal e transversal de 1,45.

Tabela 1 - Critérios morfológicos sumários na avaliação ecográfica ganglionar.

CRITÉRIO	LINFADENOPATIA REACTIVA	METÁSTASE GANGLIONAR
Forma	Ovalar	Redonda
Limite	Mal definido / parcialmente mal definido	Bem definido
Córtex	Fino e hipoeecogénico	Ausente
Hilo	Hipereecogénico	Hipoeecogénico
Razão diâmetros longitudinal/transversal	>2	<2

de outras técnicas, estes achados devem ser enquadrados com a clínica e idealmente complementados com o exame citológico e/ou histopatológico da lesão³⁴.

4. VANTAGENS E DESVANTAGENS DA ECOGRAFIA

A ecografia ganglionar é um exame de imagem acessível, portátil, rápido, não invasivo e de baixo custo. Ao contrário de outros métodos não utiliza radiação ionizante. Reduz os falsos negativos da palpação exclusiva e, quando realizada preliminarmente em combinação com a citologia de aspiração por agulha fina, pode diminuir o número de biopsias do gânglio sentinela^{19,28}. A ecografia permite ainda diferenciar invasão metastática de lesões benignas como adenopatias inflamatórias/reactivas, metamorfose gorda ganglionar, quistos, hematomas, seromas, linfocelos, lipomas, entre outras²¹. Esta possibilidade permite, à cabeceira, esclarecer a etiologia de achados cutâneos detectados à palpação, evitando-se a realização de métodos diagnósticos mais caros ou morosos, assim como a apreensão desnecessária do clínico e do doente. Acresce a sua utilidade como instrumento de controlo terapêutico em doentes sob terapêutica loco-regional ou sistémica. Não obstante as diversas conveniências da técnica, devem ser ponderadas as potenciais desvantagens. O recurso a métodos complementares seriados é, como se compreende, um factor adicional de ansiedade para o doente. Simultaneamente, os falsos positivos ecográficos são reflexivamente acompanhados de custos adicionais associados à repetição ou realização de outros exames complementares de diagnóstico, excisão cirúrgica de lesões benignas e traduzem-se, mais

Artigo de Revisão

uma vez, em ansiedade⁵⁵. Note-se, todavia, que estas desvantagens não são alheias a outros métodos de imagem mais caros e menos acessíveis, ou mesmo à biópsia de gânglio sentinela – esta última com relevantes taxas de falsos positivos e falsos negativos, elevados custos cirúrgicos e de processamento, bem como morbilidade associada^{37,48-50}. Finalmente, a ecografia é um método dependente do operador, carecendo de treino específico e de experiência no manuseamento do transdutor e na interpretação das imagens.

5. CONCLUSÕES

A ecografia ganglionar tem mostrado ser superior ao exame objectivo e a outros métodos de imagem no diagnóstico de metástases ganglionares, levando à sua incorporação em algumas orientações nacionais na Europa e Oceânia. Adicionalmente, a sua aplicação pré-gânglio sentinela, em combinação com a citologia aspirativa por agulha fina, poderá ser em breve uma realidade, estando dependente da validação da *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*^{19,40}. Apesar da ecografia ainda não estar aprovada pelas principais agências europeias e americanas como método de rotina, esta é uma técnica de imagem pouco dispendiosa, não invasiva e acessível que traz mais-valias quando combinada com o exame objectivo e com os métodos de estadiamento tradicionais. A crescente disponibilidade de dados e estudos identifica a ecografia como o método mais sensível no diagnóstico precoce da metastização ganglionar e sugere que esta tem o seu espaço na avaliação da doença loco-regional, em particular no doente com melanoma de risco intermédio ou elevado. As suas potencialidades estendem-se ao estadiamento, ao seguimento e ao controlo terapêutico do melanoma. Por fim, a experiência de alguns centros mostra que a ecografia realizada em contexto de consulta de melanoma é uma técnica que permite o diagnóstico precoce das metástases ganglionares oferecendo, assim, a oportunidade de as tratar mais atempadamente.

A cirurgia continua a ser, nos dias de hoje, o método de eleição para as recorrências locais e regionais, com benefício claro aquando do seu diagnóstico precoce²⁴. Porém, em tempos de progresso na compreensão da melanomagenese e no desenvolvimento de novos fármacos, o leque de opções terapêuticas disponível continuará a mudar, algumas com efeito directo na sobrevida. Esta visão optimista do progresso médico e científico suporta a necessidade de desenvolvimento de estratégias de vigilância baseadas na evidência. Na sua ausência, e

até que surjam estudos sólidos e randomizados, é lícito que o clínico assuma que a detecção precoce da recorrência e da doença avançada se pode traduzir numa maior sobrevida para os seus doentes. Este pressuposto, sustentado pela evidência crescente, vem sublinhar e legitimar a relevância da ecografia na abordagem do doente com melanoma cutâneo.

REFERÊNCIAS

1. Forsea AM, Del Marmol V, de Vries E, Bailey EE, Geller AC. Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities. *Br J Dermatol*. 2012;167(5):1124-30.
2. Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM, Coebergh JWW, Nijsten T, Pukkala E, et al. Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(9):1170-78.
3. Baade P, Meng X, Youlden D, Aitken J, Youl P. Time trends and latitudinal differences in melanoma thickness distribution in Australia, 1990–2006. *Int J Cancer*. 2012; 130(1):170-8.
4. Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin*. 2012; 118-28.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, editors. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011*. Bethesda: National Cancer Institute. [consultado em 2014, Set 11] Disponível em: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/sections.html.
6. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 976-83.
7. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009; 27:6199-206.
8. Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauß B, Schitek B, Rassner G, et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*. 2002;147(1):62-70.
9. Fox MC, Lao CD, Schwartz JL, Frohm ML, Bichakjian CK, Johnson TM. Management options for metastatic melanoma in the era of novel therapies: a primer for the practicing dermatologist: part I: Management of stage III disease. *J Am Acad Dermatol*. 2013;

Artigo de Revisão

- 68(1):1.e1-9.
10. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Ding S, Byrd DR, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol.* 2010; 28:2452-9.
 11. van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Rutkowski P, Nowicki ZI, Michej W, Mitra A, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. *J Clin Oncol.* 2011; 29(16):2206-14.
 12. Fong ZV, Tanabe KK. Comparison of melanoma guidelines in the U.S.A., Canada, Europe, Australia and New Zealand: a critical appraisal and comprehensive review. *Br J Dermatol.* 2014; 170(1):20-30.
 13. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, et al. Malignant melanoma S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma". *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11 Suppl 6:1-116, 1-126.
 14. Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee Guida Melanoma. Edizione 2013. [Consultado em 2014, Set 11] Disponível em: <http://www.aiom.it/area+pubblica/area+medica/prodotti+scientifici/linee+guida/1,333,1>.
 15. Haute Autorité de Santé. Guide – affection de longue durée: Mélanome cutané, Janvier 2012. [Consultado em 2014, Set 11] Disponível em: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_melanome_web.pdf
 16. Mandava A, Ravuri PR, Konathan R. High-resolution ultrasound imaging of cutaneous lesions. *Indian J Radiol Imaging.* 2013; 23(3):269-77.
 17. Kleinerman R, Whang TB, Bard RL, Marmur ES. Ultrasound in dermatology: principles and applications. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67(3):478-87.
 18. Catalano O, Caracò C, Mozzillo N, Siani A. Locoregional spread of cutaneous melanoma: sonography findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194(3):735.
 19. Ulrich J, van Akkooi AJ, Eggermont AM, Voit C. New developments in melanoma: utility of ultrasound imaging (initial staging, follow-up and pre-SLNB). *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011; 11(11):1693-701.
 20. Voit C, Mayer T, Kron M, Schoengen A, Sterry W, Weber L, et al. Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients. *Cancer.* 2001; 91(12):2409-16.
 21. Blum A, Schlagenhauff B, Stroebe W, Breuninger H, Rassner G, Garbe C. Ultrasound examination of regional lymph nodes significantly improves early detection of locoregional metastases during the follow-up of cutaneous melanoma: results of a prospective study in 1288 patients. *Cancer.* 2000;88(11):2534-9.
 22. Schmid-Wendtner MH, Paerschke G, Baumert J, Plewig G, Volkenandt M. Value of ultrasonography compared with physical examination for the detection of locoregional metastases in patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2003; 13(2):183-8.
 23. Saiag P, Bernard M, Beauchet A, Bafounta ML, Bourgault-Villada I, Chagnon S. Ultrasonography using simple diagnostic criteria vs palpation for the detection of regional lymph node metastases of melanoma. *Arch Dermatol.* 2005; 141(2):183-9.
 24. Garbe C, Paul A, Kohler-Späth H, Ellwanger U, Stroebe W, Schwarz M, et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol.* 2003; 21(3):520-9.
 25. Machet L, Nemeth-Normand F, Giraudeau B, Perrinaud A, Tiguemounine J, Ayoub J, et al. Is ultrasound lymph node examination superior to clinical examination in melanoma follow-up? A monocentre cohort study of 373 patients. *Br J Dermatol.* 2005; 152(1):66-70.
 26. Solivetti FM, Di Luca Sidozzi A, Pirozzi G, Coscarella G, Brigida R, Eibenschutz L. Sonographic evaluation of clinically occult in-transit and satellite metastases from cutaneous malignant melanoma. *Radiol Med.* 2006; 111(5):702-8.
 27. Basler GC, Fader DJ, Yahanda A, Sondak VK, Johnson TM. The utility of fine needle aspiration in the diagnosis of melanoma metastatic to lymph nodes. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36(3 Pt 1):403-8.
 28. Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2004;5(11):673-80.
 29. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, Askew RL, Lee JE, Gershenwald JE, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(2):129-42.
 30. Forschner A, Eigentler TK, Pflugfelder A, Leiter U, Weide B, Held L, et al. Melanoma staging: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010; 28(3):275-80.
 31. Prayer L, Winkelbauer H, Gritzmann N, Winkelbauer F, Helmer M, Pehamberger H. Sonography versus palpation in the detection of regional lymph-node metastases in patients with malignant melanoma. *Eur J Cancer.* 1990;26(7):827-30.

Artigo de Revisão

32. Tregnaghi A, De-Candia A, Calderone M, Cellini L, Rossi CR, Talenti E, et al. Ultrasonographic evaluation of superficial lymph node metastases in melanoma. *Eur J Radiol.* 1997; 24(3):216-21.
33. Blum A, Dill-Müller D. Ultrasound of lymph nodes and the subcutis in dermatology. *Hautarzt.* 1998; 49(12):942-9.
34. Schmid-Wendtner MH, Dill-Müller D. Ultrasound technology in dermatology. *Semin Cutan Med Surg.* 2008; 27(1):44-51.
35. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014; 370(7):599-609.
36. National Comprehensive Cancer Network. Melanoma (Version 4.2014). [Consultado em 2014, Set 11]. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf.
37. Van Akkooi AC, Verhoef C, Eggermont AM. Importance of tumor load in the sentinel node in melanoma: clinical dilemmas. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010; 7(8):446-54.
38. Biver-Dalle C, Puzenat E, Puyraveau M, Delroeu D, Boulahdour H, Sheppard F, et al. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: our 8-year clinical experience in a single French institute (2002–2009). *BMC Dermatol.* 2012; 12:21.
39. Wrightson WR, Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Reintgen DS, Ross MI, et al. Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10(6):676-80.
40. Voit CA, Gooskens SL, Siegel P, Schaefer G, Schoengen A, Röwert J, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology as an addendum to sentinel lymph node biopsy can perfect the staging strategy in melanoma patients. *Eur J Cancer.* 2014; 50(13):2280-8.
41. Voit C, Kron M, Schäfer G, Schoengen A, Audrig H, Lukowsky A, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology prior to sentinel lymph node biopsy in melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13(12):1682-9.
42. Catalano O, Siani A. Cutaneous melanoma: role of ultrasound in the assessment of locoregional spread. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2010; 39(1):30-6.
43. Voit CA, van Akkooi AJ, Schäfer-Hesterberg G, Sterry W, Eggermont AM. Multimodality approach to the sentinel node: an algorithm for the use of presentinel lymph node biopsy ultrasound (after lymphoscintigraphy) in conjunction with presentinel lymph node biopsy fine needle aspiration cytology. *Melanoma Res.* 2011; 21(5):450-6.
44. Rossi CR, Scagnet B, Vecchiato A, Mocellin S, Pilati P, Foletto M, et al. Sentinel node biopsy and ultrasound scanning in cutaneous melanoma: clinical and technical considerations. *Eur J Cancer.* 2000; 36(7):895-900.
45. van Akkooi AC, Voit CA, Verhoef C, Eggermont AM. Potential cost-effectiveness of US-guided FNAC in melanoma patients as a primary procedure and in follow-up. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(2):660–2.
46. Dancy AL, Mahon BS, Rayatt SS. A review of diagnostic imaging in melanoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008; 61(11):1275-83.
47. Voit C, van Akkooi AC, Schäfer-Hesterberg G, Schoengen A, Kowalczyk K, Roewert JC, et al. Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma. *J Clin Oncol.* 2010; 28(5):847-52.
48. van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Verhoef C, Eggermont AM. Completion lymph node dissection after a positive sentinel node: no longer a must? *Curr Opin Oncol.* 2013; 25(2):152-9.
49. Thomas JM. Prognostic false-positivity of the sentinel node in melanoma. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008; 5(1):18-23.
50. van Akkooi AC, de Wilt JH, Voit C, Verhoef C, Suci S, Eggermont AM. Sentinel lymph-node false positivity in melanoma. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008; 5(4):E2.
51. Catalano O, Setola SV, Vallone P, Raso MM, D'Errico AG. Sonography for locoregional staging and follow-up of cutaneous melanoma: how we do it. *J Ultrasound Med.* 2010; 29(5):791-802.
52. Blum A, Schmid-Wendtner MH, Mauss-Kiefer V, Eberle JY, Kuchelmeister C, Dill-Müller D. Ultrasound mapping of lymph node and subcutaneous metastases in patients with cutaneous melanoma: results of a prospective multicenter study. *Dermatology.* 2006; 212(1):47-52.
53. Catalano O, Voit C, Sandomenico F, Mandato Y, Petrillo M, Franco R, et al. Previously reported sonographic appearances of regional melanoma metastases are not likely due to necrosis. *J Ultrasound Med.* 2011; 30(8):1041-9.
54. Saiag P, Bernard M, Beauchet A, Bafounta ML, Bourgault-Villada I, Chagnon S. Ultrasonography using simple diagnostic criteria vs palpation for the detection of regional lymph node metastases of melanoma. *Arch Dermatol.* 2005; 141(2):183-9.
55. Machet L, Perrinaud A, Giraudeau B. Routine ultrasonography in melanoma follow-up? *Lancet Oncol.* 2005; 6(1):2.

FIBROXANTOMA ATÍPICO: REVISÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA

Ana Marta António¹, João Alves¹, Diogo Matos¹, João Goulão², Elvira Bártolo³

¹Interno da Formação Específica em Dermatovenereologia/Resident Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatovenereologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

²Assistente Hospitalar de Dermatovenereologia/Consultant Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatovenereologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

³Chefe de Serviço de Dermatovenereologia/ Consultant Chief Dermatology and Venereology, Diretora do Serviço de Dermatovenereologia/Head of Dermatology and Venereology Department, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

RESUMO – Introdução: O fibroxantoma atípico (FXA) é um tumor raro de histogénese indeterminada mais frequente em idosos nas áreas fotoexpostas da cabeça e pescoço. Trata-se de um tumor indiferenciado sendo o seu diagnóstico histológico de exclusão. Apesar de classicamente indolente, os casos descritos associados a metastização atribuem-lhe uma malignidade intermédia. **Material e métodos:** Foi objetivo deste estudo retrospectivo rever e caracterizar os casos de FXA diagnosticados no nosso serviço entre 2008 e 2014. Foram avaliadas variáveis demográficas, clínicas, dados histológicos, imunohistoquímicos, terapêutica cirúrgica e recidiva. **Resultados:** Foram diagnosticados 12 casos de FXA, 11 do sexo masculino e 1 do sexo feminino, o mais novo com 25 anos e os restantes com idade média de 76 anos. Apresentaram-se como nódulos/tumores com diâmetro médio de 1,9cm, todos localizados na cabeça. Histologicamente revelaram-se lesões bem delimitadas com grande atipia citológica e elastose solar frequente, todas classificadas na variante mista (células fusiformes e histiocitárias). Na imunohistoquímica verificou-se positividade para a vimentina e negatividade para as citoqueratinas e proteína S100 em todos os casos, sendo positivos o CD10 e CD99 na maioria dos casos. A terapêutica foi cirúrgica com excisão radical da lesão em 10 doentes, sendo a recidiva local de 10% num seguimento médio de 3 anos. **Conclusões:** Os resultados obtidos foram concordantes com outras séries da literatura. Dada a clínica inespecífica e tratando-se de um tumor histologicamente indiferenciado a imunohistoquímica é essencial, não existindo ainda marcadores suficientemente específicos. Apesar do bom prognóstico na maioria dos casos a vigilância destes doentes é recomendada.

PALAVRAS-CHAVE – Fibroxantoma atípico; Fibrohistiocitoma maligno.

ATYPICAL FIBROXANTHOMA: CLINICOPATHOLOGICAL REVIEW

ABSTRACT – Introduction: Atypical fibroxanthoma (AFX) is a rare cutaneous tumor without a completely defined histogenesis which frequently develops on head and neck of elderly people. Its diagnosis is histological, of exclusion with other tumors with identical morphology. Despite its classical benign behavior some rare cases reporting distant metastasis classified it on intermediate malignancy. **Material and methods:** We performed a retrospective analysis with purpose of reviewing the AFX diagnosis made in our department between 2008 and 2014. We analyzed demographic, clinical, histological and immunohistochemical data and also surgical treatment and recurrence. **Results:** We obtained 12 cases of AFX, 11 males and 1 female, the youngest was 25 years old and the others had a median age of 76 years. The lesions were nodules or tumors with 1.9cm median size, all of them located on the head. Histology revealed well defined lesions with atypical pleomorphic cells and frequent solar elastosis, classified as mix variant (spindle and histiocytic cells) in all cases. Immunohistochemical study showed positivity for vimentin and negativity for cytokeratins and S100 protein in all cases and CD10 and CD99 were frequently positive. Surgical excision was performed in 10 cases with 10% rate of recurrence during 3 years of median follow-up. **Conclusions:** These results were similar with other published series. This tumor is clinically unspecified and histologically undifferentiated and so immunohistochemistry is essential for diagnosis, however, for now, available makers are not sufficiently specific. Despite its good prognosis in most cases clinical surveillance is recommended.

Artigo Original

KEY WORDS – *Atypical fibroxanthoma; Histiocytoma, malignant fibrous.*

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 – Outubro/October 2014

Correspondência:

Dr.^a Ana Marta António

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital Garcia de Orta

Avenida Torrado da Silva

2805-267 Almada, Portugal

E-mail: anamartantonio@gmail.com

INTRODUÇÃO

O fibroxantoma atípico (FXA) é um tumor cutâneo raro que tipicamente ocorre na área da cabeça e pescoço em indivíduos com idade avançada¹. Foi descrito pela primeira vez em 1963 por Helwig como um tumor de baixo grau de malignidade com origem na derme em células fusiformes atípicas². Apesar de não ter a sua histogénese totalmente clarificada, vários trabalhos apontam para a sua origem em células tipo “miofibroblasto”^{3,4}. No que respeita à sua patogénese, de entre os fatores de risco que têm sido reportados, a radiação ultravioleta (UV) assume um papel essencial, facto suportado pela localização preferencial deste tumor nas áreas fotoexpostas¹, pela elevada frequência de mutações no gene p53 relacionadas com o efeito da radiação UV^{5,6} e também pela ocorrência reportada em indivíduos com xeroderma pigmentosum (XP)^{7,8}.

Apesar do seu comportamento clínico tipicamente indolente e do bom prognóstico reportado na literatura^{1,9,10} os raros casos publicados associados a metastização e mortalidade¹¹⁻¹³, conferem-lhe uma malignidade intermédia e obrigam a uma vigilância clínica.

O FXA é caracterizado por uma dissociação clínico-patológica, na qual o seu comportamento clínico classicamente benigno se opõe a uma aparência histológica com elevado grau de atipia e pleomorfismo¹⁴. Sendo clinicamente inespecífico, o seu diagnóstico é histológico e de exclusão com outras neoplasias com

morfologia idêntica, principalmente com o carcinoma espinocelular (CEC) de células fusiformes, com o melanoma de células fusiformes e com o leiomiossarcoma. A imunohistoquímica não sendo patognomónica tem um papel fundamental nesta distinção¹⁴.

O objetivo deste estudo foi caracterizar os casos de FXA diagnosticados no nosso serviço e comparar os resultados obtidos com os de outras séries publicadas, com especial enfoque nos achados histológicos e de imunohistoquímica.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se uma análise retrospectiva dos casos de FXA diagnosticados no Serviço de Dermatovenereologia do Hospital Garcia de Orta, entre janeiro de 2008 e março de 2014. Este estudo teve por base a consulta dos processos clínicos, a reavaliação dos exames histopatológicos e a recuperação do seguimento dos doentes que tinham abandonado a consulta. Foram avaliadas variáveis demográficas (género, idade, raça), clínicas (localização, dimensão e tempo de evolução da lesão), histológicas (variante histológica, localização, tipo de crescimento, invasão vascular, elastose solar), imunohistoquímicas (vimentina, proteína S100, citoqueratinas MNF116 e AE1/AE3, CD10, CD99, CD31, actina), terapêutica cirúrgica efetuada, recidiva e associação a outros tumores cutâneos.

Tendo em conta a reduzida dimensão da amostra a comparação dos resultados obtidos com os de outras séries da literatura foi realizada com base na comparação de frequências relativas.

RESULTADOS

No período estudado foram diagnosticados 12 casos de FXA, todos em indivíduos caucasianos, 11 do sexo masculino e 1 do sexo feminino (relação 11:1), com uma média de idades de 76 anos, compreendidas entre 60 e 88 anos, não incluindo na média o indivíduo mais jovem da amostra com 25 anos. Os diagnósticos foram feitos por biópsia incisional prévia em 10 casos, sendo que nos restantes 2 casos se realizou biópsia excisional com encerramento direto. Todos os tumores surgiram ao nível da cabeça, 5 casos localizaram-se no couro cabeludo (Fig. 1), 3 casos no nariz, 2 casos no pavilhão auricular (Fig. 2) e 2 casos no maxilar inferior. A lesão primária consistiu em todos os doentes numa pápula, nódulo ou tumor com diâmetro médio de 1,9cm (variando entre 0,5 e 5cm), ligeiramente superior nas lesões do couro cabeludo (2,5cm). Em 6 casos (50%) a ulceração estava presente à data do diagnóstico. O tempo médio de evolução até ao diagnóstico foi de 7 meses, variando entre 2 e 12 meses.



Fig 1 - Nódulo com 2,5cm de diâmetro, erosionado, localizado no vértex.

Ao exame histológico estas lesões revelaram-se bem delimitadas e a colarete epidérmica característica foi observada em alguns casos (Fig. 3). Constatou-se em todos os casos pleomorfismo celular marcado e mitoses



Fig 2 - Nódulo com 1,5cm de diâmetro, erosionado, localizado na hélix esquerda.

atípicas (Fig. 4), e foi observada elastose solar em 10 casos (Fig. 3). Os 2 casos nos quais não foi observada elastose solar tratavam-se de doentes que não foram submetidos a excisão do tumor, pelo que a amostra analisada resultou apenas de biópsia incisional.

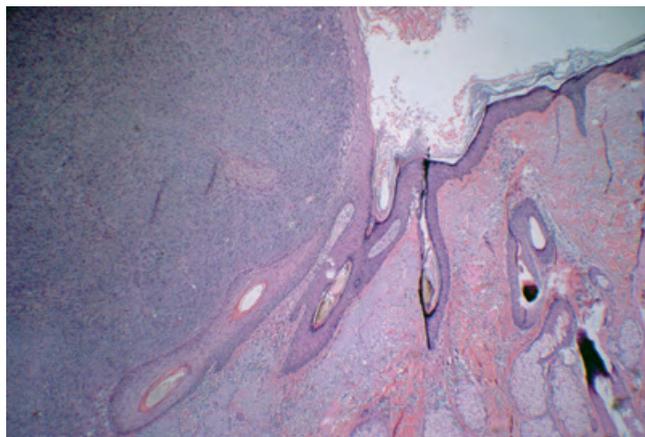


Fig 3 - Nódulo bem delimitado, crescimento expansivo empurrando a derme e hipoderme. A-colarete epidérmica. B-elastose solar (H&E, x40).

Artigo Original

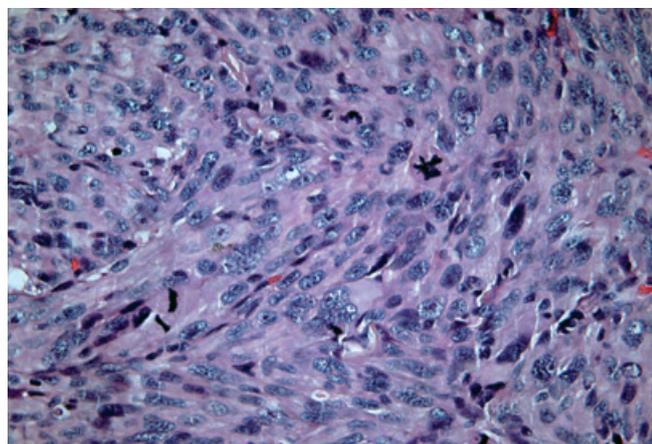


Fig 4 - Pleomorfismo celular marcado, elevado índice mitótico, mitoses atípicas (H&E, x400).

Tendo em conta a classificação nas variantes histológicas mista (células fusiformes e histiocitárias), predominantemente fusiforme, predominantemente histiocitária e puramente fusiforme, todos os casos foram classificados na variante mista. Quanto à localização do tumor, ao tipo de crescimento e invasão vascular, estes parâmetros foram avaliados apenas nos 10 doentes que foram submetidos a excisão cirúrgica em que pôde ser analisada a totalidade do tumor. Em 6 casos o tumor estava confinado à derme e nos restantes 4 casos atingia a hipoderme. Mesmo nos casos em que o tumor atingia a hipoderme as lesões eram bem delimitadas, com crescimento expansivo, identificando-se um comportamento infiltrativo em apenas 1 caso (Tabela 1). Não foi observada invasão vascular em nenhum caso. Os resultados da análise imunohistoquímica encontram-se detalhados na Tabela 2. Verificou-se positividade para a vimentina e negatividade para as citoqueratinas testadas e proteína

Tabela 2 - Comparação dos resultados obtidos no estudo atual com os de *Luza e Calonje*¹⁴.

	Estudo atual	Luza e Calonje ¹⁴
Variante histológica	Mista 100%	Mista 60% Outras variantes 40%
Localização	Derme 60% Hipoderme 40%	Derme 58% Hipoderme 42%
Tipo de crescimento (hipoderme)	Expansivo 75% Infiltrativo 25%	Expansivo 86% Infiltrativo 14%
Invasão vascular	Ausente 100%	Ausente 100%
Elastose	Muito frequente Presente 83%	Muito frequente Marcada 80%
Vimentina	+ 100% (12/12)	Não referido
S100	- 100% (12/12)	-100% (66/66)
CK MNF116; CK AE1/AE3	- 100% (9/9; 12/12)	-100% (63/63; 47/47)
CD10	+100% (9/9)	+63% (5/8)
CD99	+75% (9/12)	+90% (9/10)
Actina	-100% (8/8)	+45% (28/62)
Desmina	Não testado	-100% (66/66)
CD31	-100% (5/5)	+9,5% (4/42)

Frequência relativa em % (X/X- número de casos/ número total de casos avaliados)

S100 em todos os casos. Registou-se positividade para o CD10 e CD99 na maioria dos casos testados para estes marcadores. Quando avaliados os marcadores CD31 e actina, estes foram negativos, facilitando o diagnóstico diferencial com tumores de origem vascular e com leiomiossarcoma, respetivamente.

Tabela 1 - Resumo dos resultados histológicos.

Variante histológica	Características Adicionais	Localização	Tipo de crescimento (hipoderme)	Invasão vascular	Elastose solar
Mista (100%; 12/12)	Áreas pseudoangiomas (10%; 1/12)	Derme (60%; 6/10)	-	Ausente (100%; 10/10)	Presente (83%; 10/12)
		Hipoderme (40%; 4/10)	Expansivo (75%; 3/4) Infiltrativo (25%; 1/4)		
	Células tipo osteoclasto (10%; 1/12)	Variáveis não avaliadas em 2 doentes Apenas material de biópsia incisional disponível			Não encontrada (17%; 2/12)

Frequência relativa em %; X/X- número de casos/ número total de casos avaliados

Todos os doentes foram propostos para excisão radical do tumor com margem de 1-2cm consoante a localização. A cirurgia não chegou a ser realizada em 2 doentes por motivos de doença grave não relacionada com o tumor. Foi realizada excisão com encerramento direto em 5 doentes e excisão com encerramento por retalho ou enxerto nos restantes 5 doentes.

O tempo médio de seguimento dos doentes operados foi de 3 anos (mínimo de 9 meses e máximo de 5 anos e 5 meses). Registou-se apenas 1 caso de recidiva local num homem de 75 anos, com história de transplante hepático há 1 ano e imunossupressão farmacológica com corticoterapia sistémica, tacrolimus e micofenolato de mofetil, cuja apresentação inicial do FXA foi um nódulo ulcerado do couro cabeludo com 3cm de diâmetro, histologicamente com comportamento infiltrativo. Este doente teve uma recidiva local precoce aos 2 meses pós-cirurgia tendo sido submetido a excisão cirúrgica alargada da recidiva, incluindo ressecção da gália subjacente, que decorreu sem intercorrências, objetivando-se nova recidiva local multifocal após 1 mês. Iniciou terapêutica com radioterapia sem resposta, verificando-se progressão local da doença durante o tratamento. O doente foi posteriormente avaliado pela especialidade de Cirurgia Plástica e Reconstructiva no Hospital de Santa Maria e submetido a nova intervenção cirúrgica com remoção de parte de osso da calote craniana. Cerca de 1 ano e 6 meses depois o doente encontrava-se bem, sem evidência de recidiva, tendo sido submetido a cirurgia de reconstrução. Não se verificou nenhum caso de metastização ganglionar nem metastização à distância, inclusive no doente descrito com doença localmente invasiva.

A existência de outros tumores cutâneos ou lesões pré-malignas no período prévio ou subsequente ao aparecimento do FXA foi encontrada em 7 doentes (58%). As queratoses actínicas foram as lesões mais frequentes, presentes nos 7 doentes. Destes doentes, um tinha também história prévia de melanoma maligno da face e de carcinoma basocelular (CBC) superficial da região lombar, e outro doente veio a desenvolver CBC nodular do pavilhão auricular.

DISCUSSÃO

O FXA é um tumor clinicamente inespecífico interpretado muitas vezes na avaliação clínica como CBC, CEC, carcinoma de células de Merkel, tumor dos anexos ou por vezes como granuloma piogénico¹⁵. Representa um desafio diagnóstico para o dermatopatologista

na exclusão de outros tumores com morfologia semelhante como o melanoma de células fusiformes, o CEC de células fusiformes e o leiomiossarcoma, sendo a imunohistoquímica essencial a este nível¹⁴. A distinção histológica entre o FXA e o fibrohistiocitoma maligno, atualmente designado por Sarcoma Pleomórfico Indiferenciado (SPI), é praticamente impossível, e os resultados obtidos em relação a novos marcadores diferenciadores são controversos¹⁶. Alguns autores advogam que o FXA constitui uma variante superficial do SPI, podendo representar a fase inicial de progressão do mesmo tumor original¹⁷. Dados da literatura apontam para que tumores superiores a 2cm de diâmetro, com áreas focais de necrose, com crescimento infiltrativo no tecido celular subcutâneo, invasão da fáscia ou tecido muscular, ou com invasão vascular deverão ser considerados como SPI e estão associados a pior prognóstico¹⁴. Outros autores, à parte da controvérsia se estes tumores têm ou não a mesma origem patológica, defendem a adoção da designação de SPI em todos os casos de FXA para justificar os casos relatados de metastização ganglionar e à distância e orientar a terapêutica e seguimento como se de um tumor "maligno" se tratasse¹⁸.

Os resultados deste estudo são concordantes com a literatura no que respeita à média de idade de aparecimento (76 anos), o predomínio do género masculino, a localização preferencial na cabeça e o tipo de manifestação clínica como pápula-nódulo frequentemente ulcerado^{1,9,10,14}. Nos indivíduos mais jovens o FXA é mais raro e afeta preferencialmente os membros. Neste estudo registou-se apenas um doente desta faixa etária, com 25 anos, do género masculino, com o tumor localizado no nariz. Este caso não é inédito, e já *Fretzin e cols.*¹ reportaram a localização na face em 6% dos casos de FXA em indivíduos entre os 20-39 anos.

Quando comparados os resultados histológicos com uma completa revisão de 66 casos de FXA de *Luzar e Calonje*¹⁴ verifica-se que estes foram também concordantes na maior parte dos pontos (Tabela 2). Salienta-se o facto de o estudo em comparação reportar uma maior variedade de variantes histológicas face ao presente estudo, que apenas identificou a variante mista, mais frequente, provavelmente devido ao menor número de casos estudados. Analisando a imunohistoquímica salienta-se a positividade para a vimentina em todos os casos desta revisão traduzindo a origem mesenquimatosa do FXA, não tendo sido referido este marcador no estudo em comparação¹⁴. Em ambas as revisões verificou-se negatividade para a proteína S100 em todos os casos estudados, sendo este o marcador mais útil

Artigo Original

no diagnóstico diferencial com o melanoma de células fusiformes, que por norma é negativo para melan A e HMB-45 conservando a positividade para S100¹⁴. *Luzar* e *Calonje*¹⁴ reforçam no entanto que algum grau de positividade para a proteína S100 pode ser observada no FXA, atribuindo-se à presença das células de Langerhans, que podem estar dispersas no tumor ou em aglomerados dando origem a uma positividade focal para este marcador, tornando mais difícil o diagnóstico diferencial com o melanoma de células fusiformes. A positividade para as citoqueratinas é esperada no CEC de células fusiformes, especialmente para as citoqueratinas de alto peso molecular (CK5/7, 34βE12),^{19,20} sendo negativas no FXA como se verificou em todos os casos de ambas as revisões. No entanto, existem casos reportados de CEC de células fusiformes que perderam a positividade para as citoqueratinas pelo grau de indiferenciação²¹. Quando comparados os resultados de imunohistoquímica verificaram-se as principais diferenças nas frequências relativas dos marcadores CD10 e CD99 tendo sido testados num reduzido número de casos da revisão de *Luzar* e *Calonje*¹⁴. Estes autores consideram que estes marcadores, embora frequentemente positivos, têm pouca utilidade no diagnóstico do FXA, principalmente quando utilizados isoladamente, podendo ser encontrada positividade ocasional em CEC de células fusiformes (CD99) e em melanomas de células fusiformes/desmoplásicos (CD10). *Luzar* e *Calonje*¹⁴ preferem utilizar a desmina no diagnóstico diferencial com o leiomiossarcoma, sendo consistentemente negativa no FXA, enquanto a positividade focal para a actina foi por eles documentada em 45% dos casos de FXA testados para este marcador, facto já previamente reportado por outros autores em provável relação com a diferenciação miofibroblástica deste tumor²². Nos casos deste estudo não foi utilizada a desmina e a positividade para a actina não se verificou em nenhum caso. *Luzar* e *Calonje*¹⁴ encontraram positividade para o marcador CD31 em 9,5% dos casos estudados, sendo negativos outros marcadores de diferenciação vascular, podendo a marcação focal para o CD31 no FXA ser indicador de diferenciação histiocitária e não vascular.

Em 3 anos de seguimento médio verificou-se recidiva local em apenas 1 caso (10%), valor próximo das taxas de recidiva entre 7-9% reportadas pelas maiores séries^{1,10}. Alguns autores demonstraram ser necessária uma margem cirúrgica de 2cm para garantir a excisão completa do tumor em cirurgia convencional, sendo necessárias margens muito inferiores se utilizada a cirurgia micrográfica de Mohs¹⁰, o que representa uma vantagem tendo em conta a localização frequente

desde tumor na face. Com esta técnica cirúrgica são também reportadas taxas de recidiva inferiores¹⁰.

Analizando o único caso de recidiva deste estudo supõe-se que a imunossupressão associada ao transplante tenha contribuído para o desenvolvimento do FXA e para o comportamento infiltrativo e agressividade local do tumor. Semelhante ao que já foi descrito para outros tumores cutâneos, existem dados na literatura que apontam a imunossupressão farmacológica associada ao transplante como fator de risco para o desenvolvimento do FXA²³⁻²⁵. Tendo em conta que neste caso em particular se tratava de um tumor de grandes dimensões (3 cm de diâmetro) e com crescimento infiltrativo no tecido celular subcutâneo, pode colocar-se a hipótese de não se tratar de um caso de FXA mas antes de um SPI.

A associação a outras neoplasias cutâneas é elevada nos casos de fibroxantoma atípico. Na presente revisão encontrou-se uma frequência de 58% de associação a lesões pré-malignas, CBC e melanoma. Noutra série de 91 doentes com FXA¹⁰ os autores reportaram história prévia de outros tumores cutâneos entre CBC, CEC e melanoma em 54% dos casos, com 14% de casos adicionais de desenvolvimento de novos tumores após o diagnóstico de FXA. Esta associação é esperada tendo em conta o dano actínico elevado reconhecido aos doentes com FXA.

CONCLUSÕES

O FXA é um tumor cutâneo raro, clinicamente inespecífico e cujo diagnóstico histológico continua a representar um desafio para o dermatopatologista. A imunohistoquímica continua a ser essencial sendo reconhecidos como marcadores mais importantes no diagnóstico diferencial com outros tumores a vimentina, as citoqueratinas de alto peso molecular, a proteína S100 e a desmina. A investigação neste âmbito deverá ser incentivada e poderá no futuro contribuir para encontrar novos marcadores mais específicos no diagnóstico deste tumor.

Não existe ainda na literatura evidência científica segura quanto à associação entre características clínicas e histológicas e a probabilidade de recidiva, metastização e mortalidade, sendo necessários estudos prospetivos com maior número de casos objetivando o estabelecimento de critérios de prognóstico e linhas orientadoras do seguimento destes doentes. Apesar do esperado bom prognóstico do FXA, os raros casos reportados associados a metastização e mortalidade não podem ser

ignorados e obrigam-nos a manter a vigilância destes doentes. Além disso, a associação frequente com outros tumores cutâneos apoia a manutenção deste seguimento na promoção do seu diagnóstico precoce.

BIBLIOGRAFIA

1. Fretzin DF, Helwig EB. Atypical fibroxanthoma of the skin – A clinicopathologic study of 140 cases. *Cancer*. 1973; 31(6):1541-52.
2. Helwig EB. Atypical fibroxanthoma. *Text J Med*. 1963; 59:664-7.
3. Weedon D, Kerr JF. Atypical fibroxanthoma of skin: an electron microscope study. *Pathology*. 1975(3); 7:173-7.
4. Woyke S, Domagala W, Olszewski W, Korabiec M. Pseudosarcoma of the skin: an electron microscopic study and comparison with the fine structure of spindle-cell variant of squamous carcinoma. *Cancer*. 1974; 33(4):970-80.
5. Lee CS, Chou ST. P53 protein immunoreactivity in fibrohistiocytic tumors of the skin. *Pathology*. 1998; 30:272-5.
6. Dei Tos AP, Maestro R, Doglioni C, Gasparotto D, Boiocchi M, Laurino L, et al. Ultraviolet-induced p53 mutations in atypical fibroxanthoma. *Am J Pathol*. 1994; 145(1):11-7.
7. Patterson JW, Jordan WP Jr. Atypical fibroxanthoma in a patient with xeroderma pigmentosum. *Arch Dermatol*. 1987; 123(8):1066-70.
8. Dilek FH, Akpolat N, Metin A, Ugras S. Atypical fibroxanthoma of the skin and the lower lip in xeroderma pigmentosum. *Br J Dermatol*. 2000; 143(3):618-20.
9. Mirza B, Weedon D. Atypical fibroxanthoma: a clinicopathological study of 89 cases. *Australas J Dermatol* 2005; 46(4):235-8.
10. Ang GC, Roenigk RK, Otlew CC, Kim Phillips P, Weaver AL. More than 2 decades of treating atypical fibroxanthoma at mayo clinic: what have we learned from 91 patients? *Dermatol Surg*. 2009; 35(5):765-72.
11. Kargi E, Gungor E, Verdi M, Kuiaçogiu S, Erdogan B, Alli N, et al. Atypical fibroxanthoma and metastasis to the lung. *Plas Reconstr Surg* 2003; 111(5):1760-2.
12. Giuffrida TJ, Kligora CJ, Goldstein GD. Localized cutaneous metastases from an atypical fibroxanthoma. *Dermatol Surg*. 2004; 30(12): 1561-4.
13. Lum DJ, King AR. Peritoneal metastases from an atypical fibroxanthoma. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30(8):1041-6.
14. Luzar B, Calonge E. Morphological and immunohistochemical characteristics of atypical fibroxanthoma with a special emphasis on potential diagnostic pitfalls: a review. *J Cutan Pathol*. 2010; 37(3):301-9.
15. Iorizzo LJ, Brown MD. Atypical fibroxanthoma: a review of the literature. *Dermatol Surg*. 2011; 37(2): 146-57.
16. Hollmig ST, Rieger KE, Henderson MT, West RB, Sundram UN. Reconsidering the diagnostic and prognostic utility of LN-2 for undifferentiated pleomorphic sarcoma and atypical fibroxanthoma. *Am J Dermatopathol*. 2013; 35(2):176-9.
17. MCCalmont TH. AFX: what we now know. *J Cutan Pathol*. 2011; 38(11):853-6.
18. Gru AA, Santa Cruz DJ. Atypical fibroxanthoma: a selective review. *Semin Diagn Pathol*. 2013; 30(1):4-12.
19. Dotto J, Glusac E. Best practices in diagnostic immunohistochemistry: pleomorphic cutaneous spindle cell tumors. 2008; 132(5):732.
20. Gray Y, Robidoux HJ, Farrel DS, Robinson-Bostom L. Squamous cell carcinoma detected by high-molecular-weight cytokeratin immunostaining mimicking atypical fibroxanthoma. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125(6):799-802.
21. Sigel JE, Skacel M, Bergfeld WF, House NS, Rabkin MS, Goldblum JR. The utility of cytokeratin 5/6 in the recognition of cutaneous spindle cell squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol*. 2001; 28(10):520-4.
22. Sakamoto A, Oda Y, Yamamoto H, Oshiro Y, Miyajima K, Itakura E, et al. Calponin and h-caldesmon expression in atypical fibroxanthoma and superficial leiomyosarcoma. *Virchows Arch*. 2002; 440(4):404-9.
23. Hafner J, Kunzi W, Weinreich T. Malignant fibrous histiocytoma and atypical fibroxanthoma in renal transplant recipients. *Dermatology*. 1999; 198(1):29-32.
24. Kanitakis J, Euvrard S, Montazeri A, Garnier JL, Faure M, Claudy A. Atypical fibroxanthoma in a renal graft recipient. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 35(2):262-4.
25. Ferri E, Iaderosa GA, Armato E. Atypical fibroxanthoma of the external ear in a cardiac transplant recipient: case report and the causal role of the immunosuppressive therapy. *Auris Nasus Latynx*. 2008; 35(2):260-3.

INOVAÇÃO

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE



LIPIKAR BAUME AP+

COM AQUA POSAE FILIFORMIS

Lisado de *Vitreoscilla Filiformis*, cultivada em água termal de La Roche-Posay para aumentar a eficácia

AJUDA A ESPAÇAR AS CRISES DE SECURA CUTÂNEA SEVERA

BÁLSAMO CORPORAL ANTI-IRRITAÇÕES

Uma fórmula completa

- 20% de Manteiga de carité > Reconstrução do manto hidrolipídico
- 2% Óleo Cânola
- 7% Glicerina > Para fornecer à pele nova elasticidade
- 4% de Niacinamida > Como antipruriginoso e promotor da reconstrução da barreira cutânea
- 50% Água termal de La Roche Posay > Para acalmar e suavizar a pele
- 0,2% Aqua Posae Filiformis > Restaura variabilidade microbiana e contribui para a diminuição da inflamação

SEM PERFUME - SEM PARABENOS

INDICAÇÃO

> Dermite atópica bebés, crianças e adultos

UTILIZAÇÃO

> 1-2 vezes dia

TEXTURA

> Não oleosa, não colante

TOLERÂNCIA

> Muito bem tolerado.

HISTIOCITOFIBROMA NA FACE – UM DIAGNÓSTICO INESPERADO

Catarina Araújo¹, M. A. Henriques², Esmeralda Vale³, Isabel Viana^{4,5}

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Hospital of Braga

²Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Hospital of Egas Moniz, Lisboa

³Assistente Hospitalar Graduada Sénior, Laboratório de Dermatopatologia / Dermatologist and Dermatopathologist, Graduate Assistant of Dermatology and Venereology, Head of the Dermatological Center, Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa, Portugal

⁴Assistente Hospitalar Graduada, Laboratório de Dermatopatologia/Graduate Assistant of Dermatology and Venereology, Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa, Portugal

⁵Assistente Hospitalar Graduada, Laboratório de Dermatopatologia, Directora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Graduate Assistant of Dermatology and Venereology Consultant Chief, Head of Department of Dermatology and Venereology, Hospital Egas Moniz, Lisboa

RESUMO – Introdução: O histiocitofibroma é um dos tumores cutâneos benignos mais frequentes que ocorre sobretudo nas extremidades. A localização na face é rara onde estão descritas variantes mais agressivas e maior recorrência local. **Métodos:** Efetuou-se um estudo clínico-patológico retrospectivo, de histiocitofibromas da face diagnosticados nos laboratórios de Dermatopatologia do Serviço de Dermatologia do Hospital Egas Moniz e do Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa, entre Janeiro de 2001 e Dezembro de 2012. **Resultados:** Num total de 1307 histiocitofibromas (qualquer localização) detectaram-se 12 histiocitofibromas da face. As lesões ocorreram em 8 mulheres e 4 homens (idade média - 48.9 anos). A localização preferencial foi o nariz (4 casos) seguido da região mentoniana (3 casos), interciliar (3 casos), infraorbitária (1 caso) e pavilhão auricular (1 caso). O diagnóstico clínico mais frequente foi de quisto epidérmico (5 casos). Histologicamente a maioria (10 casos) atingia a derme profunda e 6 casos apresentavam padrão morfológico comum. Em três casos observou-se variante de histiocitofibroma celular, em dois casos variante aneurismática e num caso variante hemossiderótica. Em cinco casos foi observado pleomorfismo discreto e mitoses. Não foram identificados necrose e/ou invasão vascular ou nervosa. Em sete lesões realizou-se estudo imunohistoquímico para diagnóstico diferencial com outros tumores, nomeadamente dermatofibrossarcoma protuberans e leiomiossarcoma. **Conclusão:** Na maioria dos casos a concordância com o diagnóstico clínico não foi observada. Em comparação com a forma comum de histiocitofibroma há maior envolvimento de estruturas profundas, densidade celular e pleomorfismo pelo que é necessário maior vigilância clínica e excisão com maior margem de segurança.

PALAVRAS-CHAVE – Histiocitoma fibroso benigno; Face.

FIBROUS HISTIOCYTOMA ARISING ON THE FACE – AN UNEXPECTED DIAGNOSIS

ABSTRACT – Introduction: Fibrous histiocytoma represents a group of common benign lesions that occur mainly on the extremities. The location on the face is rare and here, more aggressive variants and higher local recurrence are described. **Methods:** We conducted a retrospective clinicopathological study of cases of fibrous histiocytoma arising on the face at the Dermatology Service of the Hospital Egas Moniz and the “Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica” in Lisbon, between January 2001 and December 2012. **Results:** In a total of 1307 fibrous histiocytoma (any

Artigo Original

location), 12 were located on the face. These lesions occurred in 8 females and 4 males (mean age 48.9 years). The preferred location was the nose (4 cases) followed by the chin (3 cases), intercilial (3 cases), infraorbital (1 case) and ear (1 case). The most common clinical diagnosis was epidermoid cyst (5 cases). Histologically, the majority of tumors (10 cases) reached the deep dermis. Six cases showed common morphology. Three cases corresponded to the cellular variant of fibrous histiocytoma, two cases aneurysmal fibrous histiocytoma and one case hemosiderotic fibrous histiocytoma. In five cases mild pleomorphism and mitotic activity were evident. Necrosis, neural and / or vascular invasion were not identified. In seven lesions immunohistochemical studies for differential diagnosis were performed. **Conclusion:** In most cases correlation with the clinical diagnosis was not observed. Compared with common fibrous histiocytoma, involvement of deep structures, cell density and pleomorphism are more frequent, leading to a need of greater clinical vigilance and excision with wider safety margins.

KEY WORDS – Histiocytoma, benign fibrous; 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.

Recebido/Received - Agosto/August 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 Catarina Araújo

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospital de Braga
Sete Fontes – São Victor
4710-243 Braga, Portugal

INTRODUÇÃO

O histiocitofibroma (dermatofibroma) representa um dos tumores benignos mais comuns dos tecidos moles, constituído por células com características morfológicas de fibroblastos e histiócitos e, por vezes, células com diferenciação miofibroblástica. Uma associação a picada de insetos e traumatismo prévio tem sido descrita. No entanto, apesar da controvérsia inicial sobre a sua patogénese inflamatória, reativa versus neoplásica, a última tem sido referida de forma crescente. O facto das lesões não tenderem à regressão espontânea, a potencial recorrência local, as raras metástases ganglionares e pulmonares¹ e a clonalidade demonstrada em alguns histiocitofibromas celulares^{2,3} são fatores que favorecem a natureza neoplásica.

Os histiocitofibromas ocorrem em indivíduos de meia-idade (20-60 anos) com predomínio ligeiro no sexo feminino. A maioria das lesões localiza-se nos

membros e, em menor grau, no tronco. Clinicamente apresentam-se como pequenos nódulos cutâneos assintomáticos, com menos de um centímetro de diâmetro, superfície eritemato-acastanhada e descamativa, de crescimento lento. Estão descritas raras formas gigantes e em placa⁴⁻⁶ e lesões múltiplas, principalmente no contexto de imunossupressão e infeção VIH⁷⁻¹⁰. A taxa de recorrência após excisão incompleta é inferior a 2%¹¹.

Do ponto de vista histológico, a variante comum é uma lesão dérmica constituída por células poligonais e fusiformes, em fascículos entrelaçados, às vezes com padrão estoriforme focal, associado a infiltrado inflamatório polimorfo num estroma colagenoso, com variável hialinização, hemorragia e depósitos de hemossiderina. Estão descritas múltiplas variantes morfológicas de histiocitofibroma que incluem variante xantomizada (ankle-type),¹² hemossiderótica, queloidal,¹³ de células granulosas,¹⁴ em paliçada,¹⁵ atrófica,¹⁶ de células claras,¹⁷ mixoide,¹⁸ liquenóide,¹⁹ com

células balonizantes,²⁰ com células em anel de sinete,²¹ com células gigantes osteoclasto-like,²² com proliferação de músculo liso,²³ com proliferação miofibroblástica proeminente²⁴ e com glóbulos eosinofílicos intra-citoplasmáticos²⁵.

A localização na face é rara onde estão descritas variantes mais agressivas e maior recorrência local²⁶. O objetivo deste estudo foi analisar as características clínicas e histopatológicas de histiocitofibromas na face diagnosticados num serviço de Dermatologia ao longo de 11 anos.

MÉTODOS

Foi efetuado estudo retrospectivo dos casos de histiocitofibromas da face diagnosticados no Departamento de Dermatopatologia do Serviço de Dermatologia do Hospital Egas Moniz e do Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgico de Lisboa, durante um período de 11 anos (entre Janeiro de 2001 e Dezembro de 2012). Procedeu-se à avaliação das características clínicas e histopatológicas através da consulta dos processos clínicos e observação microscópica de lâminas coradas pela técnica de hematoxilina-eosina (HE) e, em alguns casos, por *Perl's*.

Analisaram-se parâmetros clínicos (idade à data do diagnóstico, sexo, localização, diagnóstico clínico proposto e *follow-up*) e histopatológicos (localização,

circunscrição, caracterização da epiderme, padrão morfológico, pleomorfismo celular, número de mitoses por 10 campos de grande aumento [10 High-Power Field (HPF)], invasão vascular e neural, necrose e infiltrado inflamatório). Sempre que necessário, foram efectuados estudos imunohistoquímicos com proteína S100, Fator XIIIa, CD 34, AML (actina do músculo liso), e pancitoqueratinas (CK AE1/AE3).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados contínuos foram expressos em média \pm desvio padrão e as variáveis categóricas foram indicadas em prevalência.

A análise estatística foi efectuada com a aplicação informática SPSS Statistics 18.0® (IBM®, EUA).

RESULTADOS

Dados clínicos

Do total de 1307 histiocitofibromas (qualquer localização) diagnosticados no Departamento de Dermatopatologia do Serviço de Dermatologia do Hospital Egas Moniz e do Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgico de Lisboa, durante o período de 11 anos, foram diagnosticados 12 histiocitofibromas na face (0,9%) correspondentes a 12 doentes (Tabela 1). As lesões ocorreram

Tabela 1 - Histiocitofibroma da face. Achados clínicos.

CASOS	IDADE	SEXO	LOCALIZAÇÃO	DIAGNÓSTICO CLÍNICO PROPOSTO
1	53	F	Interciliar	Quisto epidermóide
2	36	F	Mento	Nevo melanocítico
3	35	F	Nariz	Pápula fibrosa do nariz
4	76	F	Interciliar	Quisto epidermóide
5	55	F	Interciliar	Quisto epidermóide
6	25	F	Nariz	Histiocitofibroma
7	41	M	Mento	Granuloma piogénico
8	64	M	Nariz	Carcinoma basocelular
9	50	M	Infra-orbitária	Quisto epidermóide
10	51	M	Nariz	Quisto epidermóide
11	60	F	Pavilhão auricular	Carcinoma basocelular
12	41	F	Mento	Granuloma de corpo estranho

Artigo Original

Tabela 2 - Histiocitofibroma da face. Achados histopatológicos.

Casos	Localização	Caraterização da epiderme	Padrão	Outras caraterísticas	Mitoses	Variante morfológica
1	Derme profunda c/ extensão ao músc. estriado	NA	Fascicular	Células gigantes multinucleadas	-	Comum
2	Derme profunda	Atrofia Hiperpigmentação da basal	Estoriforme	Células gigantes multinucleadas Células xantomizadas Colagénio hialinizado Hemorragia Pleomorfismo +++	2 mit/10HPF	Comum
3	Derme média-profunda	Hiperplasia Indução foliculo-sebácea	Fascicular	Células xantomizadas Colagénio hialinizado	-	Comum
4	Derme profunda	Normal	Fascicular	Células gigantes multinucleadas Colagénio hialinizado Infiltrado inflamatório linfoplasmocitário	-	Comum
5	Derme profunda c/ extensão ao músc. estriado	Normal	Fascicular	Células gigantes multinucleadas Células xantomizadas Colagénio hialinizado Hemorragia/Hemossiderina Infiltrado inflamatório linfocitário	-	Comum
6	Derme superficial-média	Hiperplasia	Fascicular	Células gigantes multinucleadas	-	Comum
7	Derme profunda	Hiperplasia	Estoriforme	Hemorragia Pleomorfismo +++	6 mit/10HPF	Celular
8	Derme profunda	Normal	Estoriforme	Células xantomizadas Colagénio hialinizado Hemorragia Infiltrado inflamatório linfocitário Pleomorfismo +++	-	Celular
9	NA	NA	Estoriforme	Células gigantes multinucleadas Hemorragia Infiltrado inflamatório linfocitário Pleomorfismo +++	1 mit/10HPF	Celular
10	Derme médio-profunda	Normal	Difuso	Células gigantes multinucleadas Células xantomizadas Colagénio hialinizado Hemorragia/hemossiderina Infiltrado inflamatório linfocitário Pleomorfismo +	-	Aneurismático
11	Derme médio-profunda	Hiperplasia	Fascicular	Células gigantes multinucleadas Colagénio hialinizado na periferia Hemorragia /Hemossiderina Pleomorfismo +++	-	Aneurismático
12	Derme profunda com extensão à hipoderme	Normal	Fascicular	Células xantomizadas Colagénio hialinizado na periferia Hemorragia /Hemossiderina Pleomorfismo ++	-	Hemossiderótico

em 8 casos do género feminino e 4 do género masculino com uma idade compreendida entre os 25 anos e os 76 anos. A idade média total à data do diagnóstico foi de 48,9 anos.

A localização preferencial foi o nariz (4 casos) seguido da região mentoniana (3 casos), interciliar (3 casos), infraorbitária (1 caso) e pavilhão auricular (1 caso).

Em apenas um doente o diagnóstico clínico de histiocitofibroma foi proposto.

O diagnóstico clínico mais frequente foi de quisto epidermóide (5 casos), seguido de basalioma (2 casos), pápula fibrosa do nariz (1 caso), granuloma de corpo estranho (1 caso), granuloma piogénico (1 caso) e nevo melanocítico (1 caso).

Apenas foi possível avaliar o *follow-up* de uma das lesões (caso 8) sem recorrência ou aparecimento de novas lesões após 12 meses de vigilância clínica.

Dados histológicos

As características histológicas das lesões estão descritas na Tabela 2.

Todos os histiocitofibromas na face apresentavam limites laterais mal definidos; a maioria (10 casos) localizava-se na derme; sete casos localizavam-se na derme reticular profunda, um caso com extensão à hipoderme e dois casos com extensão ao tecido muscular estriado (Fig. 1). Em dois casos não foi possível avaliar o limite profundo de infiltração.

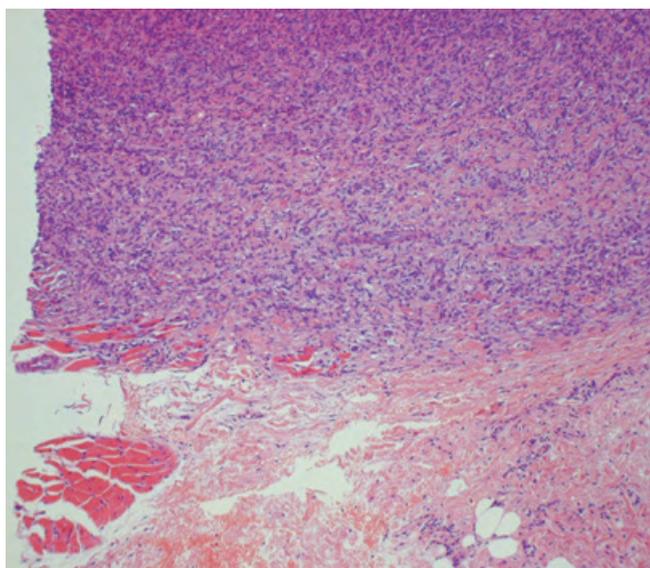


Fig 1 - Histiocitofibroma na derme profunda com extensão ao músculo estriado.

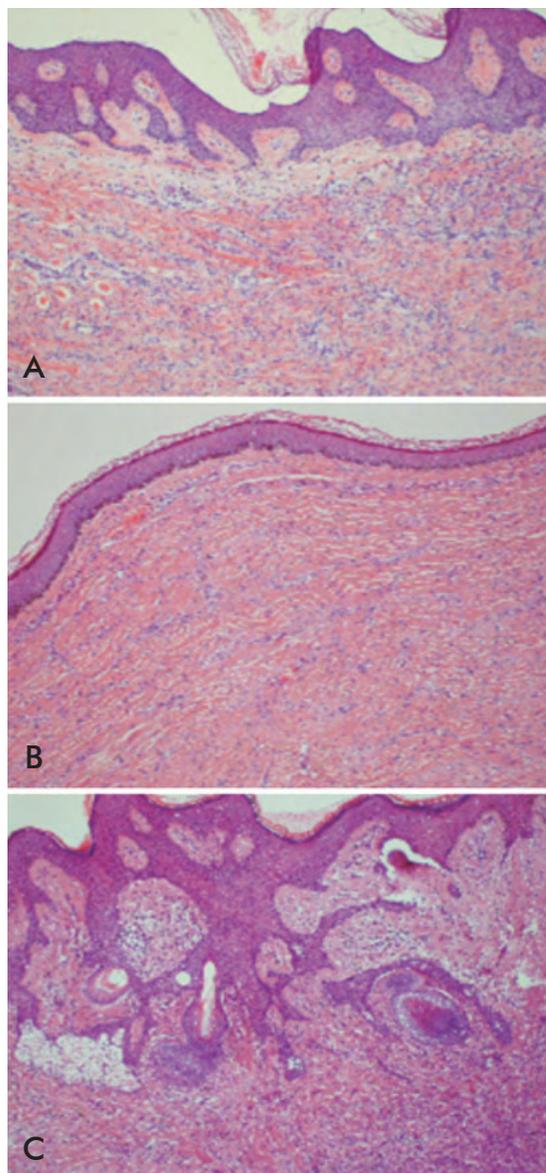


Fig 2 - Alterações epidérmicas. A - Hiperplasia da epiderme; B - Atrofia epidérmica e hiperpigmentação da basal; C - Indução foliculo-sebácea.

Apenas uma das lesões estava ulcerada. Em quatro casos a epiderme apresentava-se hiperplásica sobre a proliferação dérmica e um caso demonstrava atrofia mas com hiperpigmentação dos queratinócitos basais. Num caso foi possível observação de indução foliculo-sebácea com proliferação de estruturas foliculo-sebáceas imaturas (Fig. 2).

Em todas as lesões foi possível identificar faixa de Grenz, portanto, a derme papilar estava poupada.

A maioria dos casos apresentava fascículos

Artigo Original

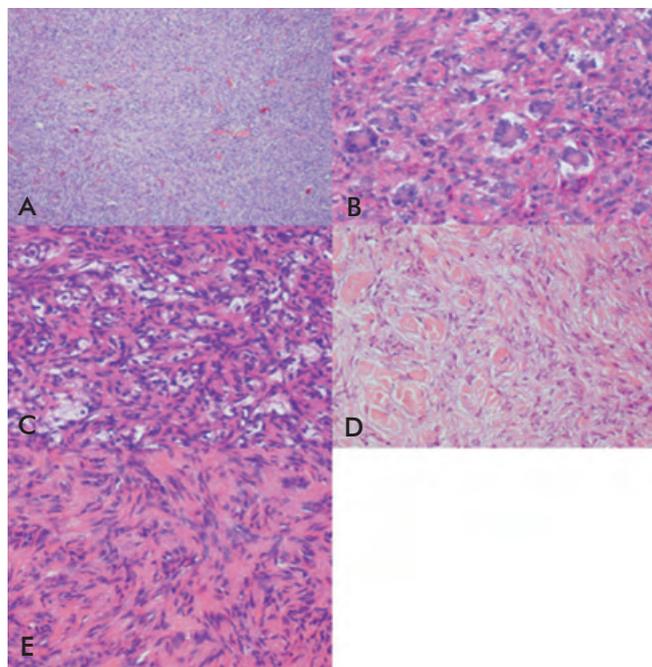


Fig 3 - A - Histiocitofibroma. A - Padrão fascicular; B - Múltiplas células gigantes multinucleadas; C - Células xantomizadas, D - Novelos de colagénio hialinizado à periferia; E - Células em paliçada.

entrelaçados de células fusiformes com citoplasma pálido eosinofílico, frequentemente com núcleo indentado, embora focalmente pudesse ser observado um padrão estoriforme de células fusiformes e poligonais. Em 3 casos observou-se exclusivamente padrão estoriforme.

Na maioria dos casos observaram-se células gigantes multinucleadas (8 casos) e células xantomizadas (6 casos) e num caso a presença de células histiocitoides em paliçada. Oito lesões apresentavam variável hialinização do colagénio (Fig. 3). Verificaram-se na maioria das lesões focos de hemorragia mas em apenas quatro

lesões a presença de depósitos de hemossiderina foi evidenciada com a coloração de *Perl's*. Em cinco casos identificou-se infiltrado inflamatório perivascular/difuso predominantemente linfocitário mas sem formação de folículos linfóides.

Não foram detectados necrose e/ou invasão vascular ou nervosa.

Foi observado pleomorfismo discreto na maioria das lesões, mais evidente em cinco lesões. Atividade mitótica foi identificada em três lesões com um número variável de mitoses de 1-6 mitoses/10HPF mas sem atipia.

Em seis lesões observou-se morfologia de histiocitofibroma comum (Fig. 4); em três casos observou-se proliferação celular densa de histiocitofibroma celular (Fig. 5); em dois casos observou-se variante morfológica de histiocitofibroma aneurismático (Fig. 6A); num dos tumores observou-se morfologia de histiocitofibroma hemosiderótico (Figs. 6B e C).

Estudo imunohistoquímico

As células tumorais em todos os casos estudados (7 lesões) por imunohistoquímica não coraram com a proteína S100 e pancitoqueratinas. Todas as lesões revelaram positividade para fator XIIIa e em três lesões, ainda que focalmente, para AML. Todos os casos foram negativos para CD34 exceto um caso com positividade focal na periferia do tumor e que correspondeu à variante celular de histiocitofibroma. A descrição do estudo imunohistoquímico realizado de acordo com as variantes morfológicas é evidenciada na Tabela 3.

DISCUSSÃO

Os histiocitofibromas da face são raros e estão descritas variantes clínicas mais agressivas nesta localização.

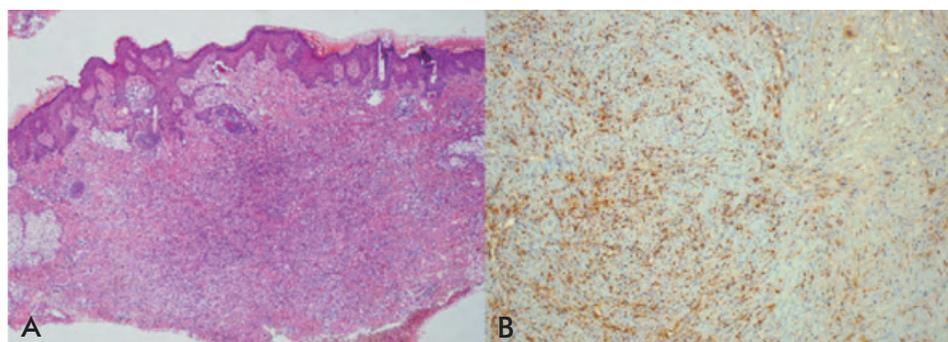


Fig 4 - Histiocitofibroma comum. A - limites laterais mal definidos; B - Fator XIIIa +.

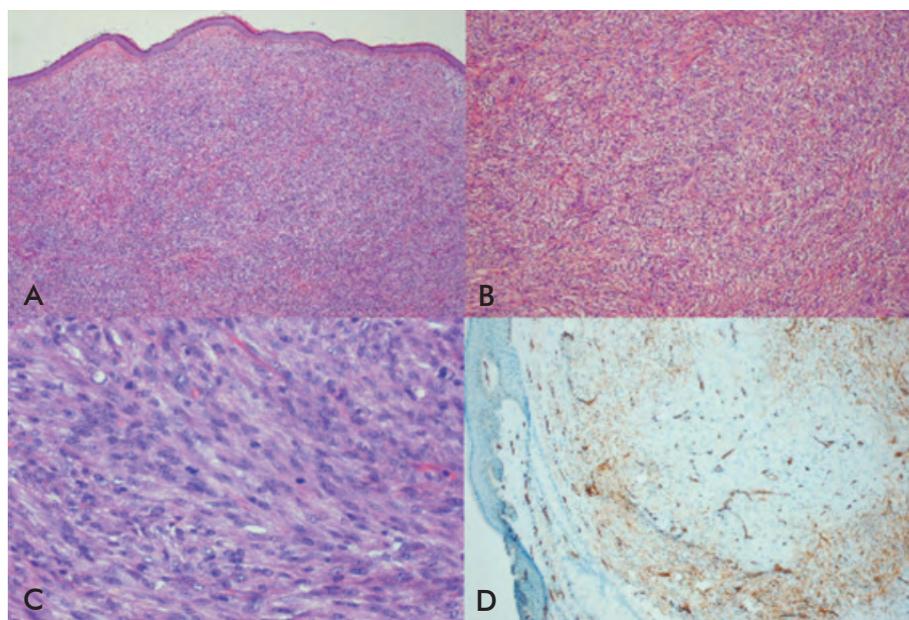


Fig 5 - Histiocitofibroma celular. **A** - proliferação celular densa; **B**- Padrão estoriforme; **C** - mitoses normais (6 mit/10HF); **D** - CD 34 + focal na periferia da lesão.

Três de 21 casos descritos de histiocitofibromas, localizados na hipoderme e tecidos moles profundos, ocorreram na face (o único caso publicado com informação de follow-up referiu recorrência local após 2 anos)²⁷.

No nosso estudo os histiocitofibromas na face ocorreram numa razão sexo feminino/ sexo masculino de 2:1, com uma idade média de 48.9 anos concordante com uma série de 34 casos publicados em 2001²⁶.

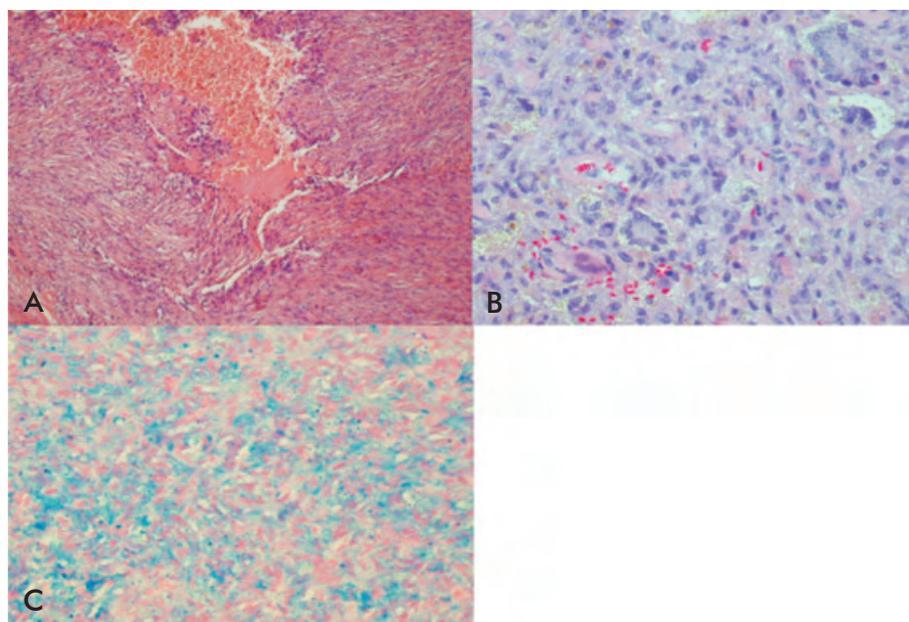


Fig 6 - Outras variantes morfológicas; **A** - Histiocitofibroma aneurismático; **B** - Histiocitofibroma hemosiderótico; **C** - depósitos de hemossiderina evidenciados pela coloração de Perl's.

Artigo Original

Observou-se concordância entre o diagnóstico clínico e histológico em apenas um doente. A discordância entre o diagnóstico clínico e histológico tem sido referido na maior parte das séries publicadas e os diagnósticos clínicos propostos mais frequentes são quisto epitelial, carcinoma basocelular, neoplasia dos anexos cutâneos, leiomioma, linfoma cutâneo e sarcoma superficial.

A variante comum é uma lesão dérmica de limites laterais mal definidos que se pode estender à hipoderme (figura 4A). Na nossa série a maioria dos histiocitofibromas localizava-se na derme reticular profunda com extensão ocasional à hipoderme e musculo estriado (Fig. 1). Na face o músculo estriado está localizado mais superficialmente do que noutras localizações e por outro lado a ausência de fáscia perimuscular na maioria dos músculos faciais poderão ser fatores contribuintes para a infiltração de estruturas profundas²⁶.

Em seis lesões observou-se morfologia de histiocitofibroma comum (Fig. 4). A variante comum é constituída por células poligonais, histiocitóides e fusiformes fibroblásticas/miofibroblásticas em fascículos entrelaçados, às vezes em padrão estoriforme focal num estroma colagenoso ou menos frequentemente mixóide²⁸. Nos casos observados pelo menos focalmente todas as lesões evidenciavam padrão estoriforme. Entre as células fusiformes estão distribuídas células xantomizadas, células gigantes multinucleadas e células inflamatórias, incluindo linfócitos e plasmócitos tal como foi observado na maioria dos casos. Depósitos de hemossiderina são frequentemente observados. Um achado característico destas lesões é a presença de novelos de colagénio hialino na periferia da lesão. Uma proporção de tumores cora focalmente com AML tal como foi evidenciado no caso 2 e positivamente para o fator XIIIa (Fig. 4B), principalmente nos bordos da lesão, que parece representar células do estroma reativas e não células tumorais verdadeiras¹¹. Em contraste com o dermatofibrossarcoma *protuberans* a expressão de CD34 não se verifica.

Apesar dos achados histológicos típicos de histiocitofibroma comum possam ser encontrados pelo menos focalmente, as variantes morfológicas podem ser o componente principal das lesões e dificultar o diagnóstico diferencial.

Em três casos observou-se proliferação celular densa de histiocitofibroma celular (Fig. 5). Um padrão estoriforme foi predominante em todos os casos e em dois casos observaram-se mitoses com número variável de 1-6 mitoses/10HPF, sem atipia. Todos os três doentes eram do sexo masculino. O histiocitofibroma

celular representa cerca de 5% de todos os histiocitofibromas, geralmente não é reconhecido clinicamente e apresenta recorrência local elevada (26%), principalmente se excisão incompleta²⁹. Clinicamente localizam-se nos membros superiores (34%), seguido dos membros inferiores (27%), cabeça e pescoço (20%) e tronco (12%). São lesões maiores que os casos comuns, medindo cerca de 5 a 25mm. São mais frequentes no sexo masculino (♂:♀ 1.9:1)²⁸. Histologicamente caracterizam-se por proliferação celular densa infiltrando a derme reticular profunda, em fascículos pequenos ou padrão estoriforme. Mitoses normais são comuns e necrose central pode ser vista em até 12% dos tumores²⁹. Achados típicos de histiocitofibroma comum podem ser encontrados na periferia das áreas celulares. No estudo imunohistoquímico o histiocitofibroma celular demonstra positividade variável focal com AML em até 60% dos casos²⁸. Positividade com AML associada a variável positividade à calponina e rara positividade focal com H-caldesmon suportam diferenciação miofibroblástica. Positividade CD 34 focal pode estar presente, especialmente na periferia das áreas celulares, tal como evidenciado no caso 9 (figura 5D), mas nunca difusa²⁹. Metástases ganglionares e pulmonares foram raramente descritas²⁹. As características histológicas não são preditivas dos casos que podem metastizar. Os principais diagnósticos diferenciais considerados no diagnóstico de histiocitofibroma celular foram dermatofibrossarcoma *protuberans* e fibroxantoma atípico. O dermatofibrossarcoma *protuberans* apresenta extensa infiltração da hipoderme, padrão estoriforme proeminente, positividade difusa com CD34 mas raramente se localiza na face. O fibroxantoma atípico frequentemente apresenta-se como lesão polipóide ulcerada, de rápido crescimento, em áreas foto-expostas, de indivíduos idosos e é evidente histologicamente um alto grau de pleomorfismo e mitoses atípicas.

Em dois casos observou-se variante morfológica de histiocitofibroma aneurismático com presença no centro da lesão de fendas irregulares e espaços císticos imitando canais vasculares, mas sem definição endotelial (Fig. 6A). O histiocitofibroma aneurismático representa 2% de todos os histiocitofibromas. A taxa de recorrência local é de cerca de 19% se excisão incompleta. Ocorre em indivíduos na 4ª década de vida com predomínio feminino (♀:♂ = 1.5:1). As localizações mais frequentes são os membros inferiores (55%), seguidos dos membros superiores (17%), tronco (12%) e cabeça e pescoço (4%)^{29,30}. As lesões são maiores, medindo de 5 a 40 mm e pode ocorrer rápido crescimento devido a

Tabela 3 - Histiocitofibroma da face. Estudo imuno-histoquímico de acordo com as variantes morfológicas.

VARIANTE	FATOR XIIIa	CD34	AML
Comum	+ (focal)	-	NA
Comum	+	-	+ (focal na periferia)
Comum	+	-	NA
Celular	+	+ (focal na periferia)	+ focal
Celular	+	-	+ focal
Celular	+	-	-
Aneurismático	+	-	NA

extensa hemorragia. Áreas adjacentes sólidas demonstram características de histiocitofibroma comum mas são frequentemente muito celulares. Hemorragia intersticial multifocal e depósitos de hemossiderina intra e extra-celulares são evidentes e figuras de mitoses normais são comuns. Este tumor é frequentemente diagnosticado como tumor vascular mas marcadores endoteliais só são positivos nos vasos sanguíneos normais. No estudo imunohistoquímico observa-se positividade focal com AML mas as células tumorais não coram com desmina, CD34 e CD31. Alguns casos demonstram positividade com fator XIIIa³¹. Os principais diagnósticos diferenciais considerados no diagnóstico de histiocitofibroma aneurismático na face foram sarcoma de Kaposi e angiossarcoma. O sarcoma de Kaposi é constituído por células fusiformes CD34+ e positividade nuclear com HHV8 (vírus herpes humano 8). No angiossarcoma há áreas mais sólidas, a atipia citológica é proeminente e imunorreatividade positiva com marcador vascular CD31²⁹.

Num dos tumores observou-se marcada vascularidade e depósitos de hemosiderina facilmente evidenciados na coloração de *Perl's* com morfologia de histiocitofibroma hemosiderótico (Fig.6B e C). O histiocitofibroma hemosiderótico provavelmente representa um estadio de desenvolvimento do histiocitofibroma aneurismático²⁹.

CONCLUSÃO

Embora, raramente, os histiocitofibromas podem ocorrer na face. Na maioria dos casos a concordância com o diagnóstico clínico não é observada. Em comparação com a forma comum de histiocitofibroma há maior envolvimento de estruturas profundas, maior

densidade celular e maior pleomorfismo. Estão descritas variantes morfológicas mais agressivas pelo que é necessário maior vigilância clínica e excisão com maior margem de segurança.

REFERÊNCIAS

1. Calonje E. Dermatofibroma (fibrous histiocytoma): an inflammatory or neoplastic disorder? *Histopathology*. 2001; 39:213.
2. Vanni R, Fletcher CD, Sciort R, Dal Cin P, De Wever I, Mandahl N, et al. Cytogenetic evidence of clonality in cutaneous benign fibrous histiocytomas: a report of the CHAMP study group. *Histopathology*. 2000; 37:212-7.
3. Hui P, Glusac EJ, Sinard JH, Perkins AS. Clonal analysis of cutaneous fibrous histiocytoma (dermatofibroma). *J Cutan Pathol*. 2002; 29:385-9.
4. Requena L, Fariña MC, Fuente C, Piqué E, Olivares M, Martín L, et al. Giant dermatofibroma. A little-known clinical variant of dermatofibroma. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 30:714-8.
5. Numajiri T, Kishimoto S, Shibagaki R, Kuramoto N, Takenaka H, Yasuno H. Giant combined dermatofibroma. *Br J Dermatol*. 2000; 143:655-7.
6. Leow LJ, Sinclair PA, Horton JJ. Plaque-like dermatofibroma: A distinct and rare benign neoplasm? *Australas J Dermatol*. 2008; 49:106-8.
7. Cohen PR. Multiple dermatofibromas in patients with autoimmune disorders receiving immunosuppressive therapy. *Int J Dermatol*. 1991; 30:266-70.
8. Pechere M, Chavaz P, Saurat JH. Multiple eruptive dermatofibromas in an AIDS patient: a new differential diagnosis of Kaposi's sarcoma. *Dermatology* 1995; 190:319.

Artigo Original

9. Kanitakis J, Carbonnel E, Delmonte S, Livrozet JM, Faure M, Claudy A. Multiple eruptive dermatofibromas in a patient with HIV infection: case report and literature review. *J Cutan Pathol.* 2000; 27:54-6.
10. Bachmeyer C, Cordier F, Blum L, Cazier A, Vérola O, Aractingi S. Multiple eruptive dermatofibromas after highly active antiretroviral therapy. *Br J Dermatol.* 2000; 143:1336-7.
11. Calonje E, Fletcher CDM. Cutaneous fibrohistiocytic tumors: an update. *Adv Anat Pathol.* 1994; 1:2-15.
12. Iwata J, Fletcher CD. Lipidized fibrous histiocytoma: clinicopathologic analysis of 22 cases. *Am J Dermatopathol.* 2000; 22:126-34.
13. Kuo TT, Hu S, Chan HL. Keloidal dermatofibroma: report of 10 cases of a new variant. *Am J Surg Pathol.* 1998; 22:564-8.
14. Val-Bernal JF, Mira C. Dermatofibroma with granular cells. *J Cutan Pathol.* 1996; 23; 562-5.
15. Schwob VS, Santa Cruz DJ. Palisading cutaneous fibrous histiocytoma. *J Cutan Pathol.* 1986; 13:403-47.
16. Beer M, Eckert F, Schmoeckel C. Atrophic dermatofibroma. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 25:1081-2.
17. Wambacher-Gasser B, Zelger B, Zelger BG, Steiner H. Clear cell dermatofibroma. *Histopathology.* 1997; 30:64-9.
18. Zelger BG, Zelger B. Myxoid dermatofibroma. *Histopathology.* 1999; 34:357-64.
19. Sanchez Yus E, Soria L, de Eusebio E, Requena L. Lichenoid, erosive and ulcerated dermatofibromas. Three additional clinico-pathological variants. *J Cutan Pathol.* 2000; 27:112-7.
20. Tran TA, Hayner-Buchan A, Jones DM, McRorie D, Carlson JA. Cutaneous balloon cell dermatofibroma (fibrous histiocytoma). *Am J Dermatopathol.* 2007; 29:197-200.
21. Garrido-Ruiz MC, Carrillo R, Enguita AB, Rodriguez Peralto LJ. Signet-ring cell dermatofibroma. *Am J Dermatopathol.* 2009; 31:84-7.
22. Kutchemeshi M, Barr RJ, Henderson CD. Dermatofibroma with osteoclast-like giant cells. *Am J Dermatopathol.* 1992; 14:397-401.
23. LeBoit PE, Barr RJ. Smooth-muscle proliferation in dermatofibromas. *Am J Dermatopathol.* 1994; 16:155-60.
24. Zelger BW, Zelger BG, Rappersberger K. Prominent myofibroblastic differentiation. A pitfall in the diagnosis of dermatofibroma. *Am J Dermatopathol.* 1997; 19:138-46.
25. Spaun E, Zelger B. Dermatofibroma with intracytoplasmic eosinophilic globules: an unusual phenomenon. *J Cutan Pathol.* 2009; 36:796-8.
26. Mentzel T, Kutzner H, Rütten A, Hügel H. Benign fibrous histiocytoma (dermatofibroma) of the face: clinicopathologic and immunohistochemical study of 34 cases associated with aggressive clinical course. *Am J Dermatopathol.* 2001; 23:419-26.
27. Fletcher CD. Benign fibrous histiocytoma of subcutaneous and deep soft tissue: a clinicopathologic analysis of 21 cases. *Am J Surg Pathol.* 1990; 14:801-9.
28. Luzar B, Calonje E. Cutaneous fibrohistiocytic tumours – an update. *Histopathology.* 2010; 56:148-65.
29. Calonje E, Mentzel T, Fletcher CD. Cellular benign fibrous histiocytoma. Clinicopathologic analysis of 74 cases of a distinctive variant of cutaneous histiocytoma with frequent recurrence. *Am J Surg Pathol.* 1994; 18:668-76.
30. Pereira B, Viana I, Vale E, Claro C, Bordalo O. Histiocitofibroma aneurismático: uma variante rara de uma patologia comum. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2005; 63(3):411-4.
31. Yang P, Hirose T, Hasegawa T, Seki K, Hizawa K. Aneurysmal fibrous histiocytoma of the skin. A histological, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Am J Dermatopathol.* 1995; 17(2):179-84.

MELANOMA MALIGNO: ANÁLISE RETROSPECTIVA 2006-2013

Diogo Matos¹, João Alves¹, Ana Marta António¹, Elvira Bártolo²

¹Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

²Chefe 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 – Introdução: A incidência de melanoma maligno tem aumentado nos estudos nacionais e internacionais. É fundamental o conhecimento da sua prevalência. Os autores propuseram-se a estudar a evolução da prevalência, as variáveis demográficas e as características dos melanomas malignos diagnosticados no Hospital Garcia de Orta. **Materiais e métodos:** Efectuou-se um estudo retrospectivo, através da consulta dos processos clínicos, de todos os melanomas malignos diagnosticados entre 2006 e 2013. Procedeu-se à análise estatística dos resultados. **Resultados:** Foram diagnosticados 341 melanomas malignos em 302 doentes, 189 dos quais em mulheres. Verificou-se uma taxa média de crescimento anual de 8.57%, com 27 melanomas malignos em 2006 e 48 em 2013. Predominaram os grupos etários mais elevados. Globalmente o tronco foi a localização dominante. A espessura média foi de 1.18 mm. Verificou-se um aumento estatisticamente significativo da proporção de melanomas malignos com espessura <1mm. Contudo, o número de melanomas malignos com espessuras >2mm manteve-se constante no período analisado. Em 36 doentes foi encontrado envolvimento ganglionar (estadio III). Apenas 2 doentes evidenciavam envolvimento metastático (estadio IV). **Discussão:** O número de melanomas malignos diagnosticados cresceu acima dos aumentos de incidência reportados na literatura. A espessura média, acima de 1 mm, mantém-se elevada segundo os padrões internacionais. Contudo, o aumento proporcional do número de melanomas malignos <1mm, em linha com a literatura, indiciam uma evolução positiva. **Conclusões:** Embora de forma limitada, dada a pequena dimensão da população, e o curto intervalo de tempo analisado, poderá concluir-se sobre a eficácia das estratégias de prevenção e promoção do diagnóstico precoce do melanoma maligno.

PALAVRAS-CHAVE – Melanoma maligno, epidemiologia; Melanoma, prevenção e controlo.

MALIGNANT MELANOMA: RETROSPECTIVE ANALYSIS 2006-2013

ABSTRACT – Introduction: The incidence of malignant melanoma has been rising. Therefore, the knowledge of its prevalence is very important. The authors intended to study the prevalence, demographic variables and the clinical features of the malignant melanoma diagnosed in their department. **Material and methods:** A retrospective study of the MM diagnosed between 2006 and 2013 was performed. The data was statistically analysed. **Results:** three hundred and forty one malignant melanomas were diagnosed in 302 patients, 189 in women. The average annual growth rate was 8.57%, with 27 MM in 2006 and 48 in 2013. The older age groups predominated. Overall the trunk was the most frequent location. The Breslow thickness averaged 1.18mm. A statistically significant increase in the proportion of thin malignant melanomas (<1mm) was found. Nevertheless, the malignant melanomas >2mm remained unaltered. Nodal disease (stage III) was evident in 36 patients. Only two patients had metastatic disease (stage IV). **Discussion:** The number of malignant melanomas diagnosed grew above the reported national and international incidence growth. The average Breslow thickness, above 1 mm, remains high. Nonetheless, the proportional increase in malignant melanomas <1mm points towards a positive evolution. **Conclusion:** Our data, though representing a limited population, may lead to conclusions on the efficacy of the prevention strategies regarding malignant melanoma.

Artigo Original

KEY WORDS – Melanoma, epidemiology; Melanoma, prevention and control.

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.

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

Correspondência:

Dr. Diogo Matos

Serviço de Dermatovenereologia

Hospital Garcia de Orta

Avenida Torrado da Silva

2801-951 Almada, Portugal

E-mail: diogomatos.pt@gmail.com

INTRODUÇÃO

A incidência de melanoma maligno (MM) tem aumentado em Portugal, acompanhando a tendência mundial. Os dados preliminares do registo oncológico nacional de 2007 mostram uma incidência padronizada à população europeia de 6 casos por 100000 habitantes, correspondendo a um aumento de cerca de 15% relativamente aos valores do mesmo registo de 2001, que se situavam em 5,2. Este aumento é ainda mais relevante quando comparado com dados da última década do século passado, em que eram reportadas taxas de incidência brutas bem abaixo dos 5 casos por 100000¹⁻³. Estes dados estão de acordo com o relatado em estudos internacionais, em que se estimam incrementos na incidência de 2 a 7% ao ano, levando a OMS a considerar o MM a neoplasia com maior aumento de incidência. De facto, o risco de vir a desenvolver MM na população norte americana estima-se em 1/55, um valor muito distante do de 1987 (1/120), e ainda mais do de 1935 (1/1500). Estes dados, sobreponíveis à escala mundial, suscitam a ideia de uma epidemia de MM, especialmente importante por se tratar de uma causa de morte prevenível em idades jovens. As razões apontadas para este aumento são múltiplas, salientando-se o aumento da exposição solar precoce e recreacional (aguda), do uso de solários, dos índices de UV na radiação solar e da longevidade, e a migração das populações⁴⁻¹².

Contudo, há autores que advogam que este aumento de incidência não se deve exclusivamente ao maior número de casos de MM, mas sobretudo ao aumento

de MM diagnosticados. As campanhas de prevenção e promoção de auto-rastreamento, despertando as populações para os tumores da pele, bem como a maior disponibilidade de cuidados médicos, terão levado a um maior número de diagnósticos de MM, que doutra forma seriam diagnosticados mais tardiamente, ou não o seriam de todo. Esta opinião apoia-se em diversos factores, destacando-se o aumento do número de novos casos de MM sobretudo à custa dos estadios 0 e IA, indicando um diagnóstico precoce, contrastando com estadios mais avançados, cuja incidência se tem mantido estável, ou mesmo diminuído⁴⁻¹⁴.

Assim, o conhecimento da prevalência de MM numa determinada população e a sua caracterização, reveste-se de grande relevância, já que, por um lado, permite ter um conhecimento da sua importância, e consequentemente dos recursos que deverão ser alocados ao seu diagnóstico e tratamento. Por outro lado, configura-se como uma medida de avaliação da precocidade a que o diagnóstico está a ser feito, permitindo medir indirecta e grosseiramente a eficácia do sistema de referência hospitalar e das campanhas de sensibilização. Este último facto é especialmente importante numa patologia como o MM, já que o seu prognóstico oscila entre a cura, se diagnosticado em estadios iniciais, e uma sobrevida inferior a 10% aos 5 anos quando em estadio IV (metastização à distância)¹⁵⁻¹⁶.

Os autores propuseram-se estudar a evolução da prevalência de MM na consulta de Dermatologia do Hospital Garcia de Orta, no período entre Janeiro de 2006 e Dezembro de 2013. Para além da prevalência, pretenderam-se estudar algumas variáveis

demográficas, tais como a idade e o género, e a evolução das características dos MM diagnosticados, nomeadamente a localização, a espessura e o estadiamento clínico e patológico destes doentes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os exames histológicos pedidos pelo Serviço de Dermatovenereologia do Hospital Garcia de Orta (HGO), são observados no seu departamento de Dermatopatologia. É mantido um registo informático e em papel de todos os resultados. Os autores obtiveram a listagem de todos os MM diagnosticados no período em estudo, através da consulta deste registo informático, a qual foi confrontada com o registo em papel. Procedeu-se à consulta retrospectiva dos processos dos doentes correspondentes, tendo sido feita análise estatística descritiva e inferencial das variáveis em estudo. Para este efeito utilizou-se o teste de Qui-quadrado para avaliação de tendência linear, tendo-se considerado um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Entre os dias 1 de Janeiro de 2006 e 31 de Dezembro de 2013 foram diagnosticados 341 MM em 302 doentes, dos quais 159 (46.6%) em homens e 182 (53.4%) em mulheres, o que se converte num ratio homens:mulheres de 1: 1,14. Na Fig. 1 pode ver-se a variação do número de MM diagnosticados ao longo dos anos do período em estudo, com 27 MM em 2006 e 48 em 2013, depois de se ter atingido um valor máximo em 2011 com 59 diagnósticos. Incluíram-se nestes resultados apenas os MM cujo diagnóstico histológico inicial ocorreu no HGO.

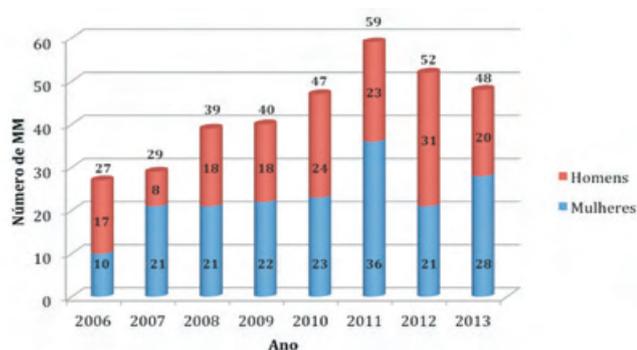


Fig 1 - Número de MM diagnosticados por ano e sexo.

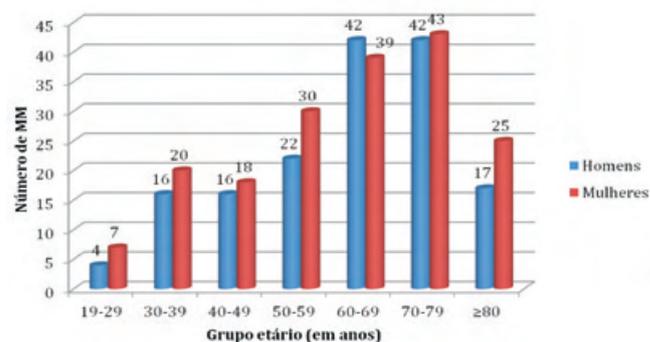


Fig 2 - Número de MM diagnosticados por grupo etário e sexo.

A idade média dos doentes foi de 62 anos em ambos os sexos, variando entre 19 e 96 anos. A maioria (61%) dos MM foram diagnosticados acima dos 60 anos (Fig. 2).

Quanto à localização, em termos globais predominou o tronco, com 34.6% dos MM diagnosticados. Nas mulheres verificou-se um predomínio da cabeça e pescoço, seguido dos membros inferiores (Fig. 3). Contudo, excluídos os casos de lêntigo maligno (30 na cabeça e pescoço, 2 nos membros inferiores e 1 no tronco), os membros inferiores assumem-se como a localização mais frequente nas mulheres. No género masculino, o tronco foi a região anatómica mais frequentemente reportada.

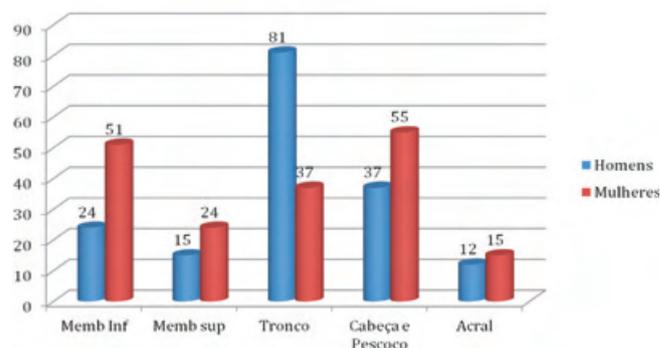


Fig 3 - Número de MM diagnosticados por localização anatómica e sexo.

Todos os doentes, a quem é diagnosticado um MM, são estadiados de acordo com os critérios da American Joint Committee on Cancer (AJCC)¹⁶. Àqueles com estadiamento clínico entre IB e IIC é proposta a realização da técnica do gânglio sentinela, após discussão

Artigo Original

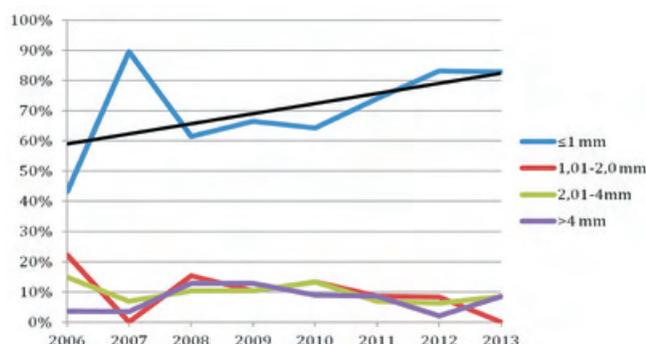


Fig 4 - Proporção de MM diagnosticados de acordo com a espessura, por ano.

caso-a-caso em reunião multidisciplinar. Salienta-se que a mais recente alteração dos critérios da AJCC, em 2009, introduziu o índice mitótico como mais um critério a considerar nos MM com espessura abaixo de 1mm. Na nossa instituição este só foi introduzido em pleno a partir de 2010.

Estes doentes, juntamente com os doentes em estadio III, são avaliados imagiologicamente, de acordo com a história clínica, quanto à presença de metastização à distância.

Aos doentes com metástases ganglionares é proposto esvaziamento ganglionar.

Do conjunto de todos os passos anteriores, resulta o estadiamento patológico TNM final, também este à luz dos critérios da AJCC.

A espessura de Breslow média foi de 1,18 mm (17mm de maior valor), não sendo significativa a sua variação ao longo do período analisado. A mediana situou-se nos 0,4mm também não se verificando evolução entre 2006 e 2013.

Em 12 doentes não foi possível avaliar correctamente a espessura do tumor, quer pelas características do tumor em si, quer pelo facto do diagnóstico ter sido feito com base apenas na biopsia, não tendo sido feita a excisão da totalidade do tumor. Por este motivo, foram excluídos dos cálculos das medidas de tendência central. Contudo, em 3 destes, as características na biopsia colocavam-nos no estadio mais alto no que diz respeito à espessura (T4b), pelo que foram incluídos nos dados de estadiamento clínico, tendo em conta este parâmetro. Salienta-se que dos 9 doentes colocados em estadio Ib nos anos 2011-2013, 8 foram-no devido a um índice mitótico elevado, e apenas 1 por ulceração (Tabela 1).

Excluídos aqueles em que não foi possível avaliar a espessura, verificamos que os MM com espessura

≤1mm correspondem a 73,5% do total de MM diagnosticados. Este valor mostrou uma tendência crescente, estatisticamente significativa ($p=0,026$), ao longo dos anos do período analisado (Fig. 4). Consequentemente, os MM com espessura >1mm evidenciaram uma tendência decrescente, logicamente com a mesma evidência estatística ($p=0,026$). Contudo, se dividirmos este grupo em 3, de acordo com os intervalos de espessura da AJCC, verificamos que esta diminuição significativa só ocorre no grupo de 1,01-2mm. De facto no grupo dos MM >4mm não é evidente uma diminuição ao longo dos anos, sendo que, globalmente, este grupo correspondeu a 8,1% dos MM diagnosticados. A salientar que 9 MM tinham espessura >10mm.

Cinco doentes tinham evidência clínica de metástases ganglionares aquando do diagnóstico, sendo que em 3 foi esse o motivo de consulta inicial.

Dos 98 doentes com indicação para Biopsia do Gânglio Sentinela, dadas as características histológicas do tumor primário, nomeadamente a espessura de Breslow >1mm, ulceração ou índice mitótico elevado, apenas 85 a fizeram. Nestes, a pesquisa foi positiva em 31 (36,5%). Cinco doentes tinham envolvimento ganglionar clinicamente evidentes, pelo que não foram sujeitos a BGS. Assim, no total 36 doentes (10,5%) evidenciavam envolvimento ganglionar (Tabela 1).

Apenas 2 doentes (0,6%) tinham evidência de doença metastática na altura do diagnóstico, 1 com metástases hepáticas (M1c) e o outro com acometimento pulmonar (M1b) (Tabela 1).

Em 27 doentes (7,9%) não foi possível completar o estadiamento (Tabela 1).

DISCUSSÃO

O número anual de MM diagnosticados subiu sempre até 2011, diminuindo em 2012 e 2013, mantendo-se contudo bem acima do valor da primeira metade do período em estudo. Esta diminuição poderá ser atribuída, de forma meramente especulativa, à alteração da área de influência do HGO, com consequente aumento nos tempos de espera para consulta, o que poderá ter levado muitos doentes a procurar assistência noutros locais. Todavia, se tivermos em conta apenas a variação verificada no número de MM entre o primeiro e o último ano do estudo, obtém-se uma taxa de crescimento anual média de 8,57%. Este valor situa-se acima das taxas de crescimento anual na literatura, em torno dos 2-7%. Mais ainda se olharmos para os dados nacionais, em que, de acordo com os

Tabela 1 - Distribuição dos MM diagnosticados (em número absoluto e percentagem) de acordo com a espessura (T), envolvimento ganglionar (N) e estadiamento patológico (TNM)¹⁶.

Ano		2006 n (%)	2007 n (%)	2008 n (%)	2009 n (%)	2010 n (%)	2011 n (%)	2012 n (%)	2013 n (%)	TOTAL n (%)
T	Tis	12(44,4%)	12(41,4%)	11(28,2%)	11(27,5%)	21(44,7%)	24(40,7%)	15(31,2%)	20(38,5%)	126 (37%)
	1a	4(14,8%)	14(48,3%)	12(30,8%)	15(37,5%)	8(17%)	19(32,2%)	15(31,2%)	16(30,8%)	103 (30,2%)
	1b	0	0	1(2,6%)	0	0	1(1,7%)	9(18,8%)	4(7,7%)	15 (4,4%)
	2a	2(7,4%)	0	4(10,3%)	4(10%)	6(12,8%)	5(8,5%)	0	3(5,8%)	24 (7%)
	2b	4(14,8%)	0	2(5,1%)	0	0	0	0	1(1,9%)	7 (2,1%)
	3a	4(14,8%)	2(6,9%)	3(7,7%)	3(7,5%)	3(6,4%)	2(3,4%)	1(2,1%)	1(1,9%)	19 (5,6%)
	3b	0	0	1(2,6%)	1(2,5%)	3(6,4%)	2(3,4%)	3(6,3%)	2(3,8%)	12 (3,5%)
	4a	1(3,7%)	1(3,4%)	2(5,1%)	2(5%)	2(4,3%)	3(5,1%)	2(4,2%)	0	13 (3,8%)
	4b	0	0	3(7,7%)	3(7,5%)	2(4,3%)	2(3,4%)	2(4,2%)	1(1,9%)	13 (3,8%)
	Tx	0	0	0	1(2,5%)	2(4,3%)	1(1,7%)	1(2,1%)	4(7,7%)	9 (2,6%)
N	N0	23(85,2%)	28(96,6%)	27(69,2%)	31(77,5%)	32(68,1%)	51(86,4%)	40(83,3%)	49(94,2%)	281 (82,4%)
	N1a	2(7,4%)	1(3,4%)	2(5,1%)	3(7,5%)	1(2,1%)	1(1,7%)	2(4,2%)	2(3,8%)	14 (4,1%)
	N1b	0	0	1(2,6%)	0	0	1(1,7%)	2(4,2%)	0	4 (1,2%)
	N2a	0	0	1(2,6%)	1(2,5%)	2(4,3%)	1(1,7%)	0	0	5 (1,5%)
	N2b	0	0	1(2,6%)	0	1(2,1%)	1(1,7%)	0	0	3 (0,9%)
	N2c	0	0	0	0	1(2,1%)	0	1(2,1%)	0	2 (0,6%)
	N3	1(3,7%)	0	1(2,6%)	3(7,5%)	2(4,3%)	1(1,7%)	0	0	8 (2,3%)
	Nx	1(3,7%)	0	6(15,4%)	2(5%)	8(17%)	3(5,1%)	3(6,3%)	1(1,9%)	24 (7%)
TNM	0	12(44,4%)	12(41,4%)	11(28,2%)	11(27,5%)	21(44,7%)	24(40,7%)	15(31,2%)	20(38,5%)	126 (37%)
	IA	4(14,8%)	14(48,3%)	12(30,8%)	15(37,5%)	8(17%)	19(32,2%)	15(31,2%)	16(30,8%)	103 (30,2%)
	IB	2(7,4%)	0	1(2,6%)	2(5%)	1(2,1%)	5(8,5%)	8(16,7%)	6(11,5%)	25 (7,3%)
	IIA	4(14,8%)	1(3,4%)	1(2,6%)	2(5%)	1(2,1%)	1(1,7%)	0	1(1,9%)	11(3,2%)
	IIB	1(3,7%)	1(3,4%)	0	1(2,5%)	1(2,1%)	1(1,7%)	2(4,2%)	1(1,9%)	8(2,3%)
	IIIC	0	0	1(2,6%)	0	0	1(1,7%)	0	1(1,9%)	3(0,9%)
	IIIA	2(7,4%)	1(3,4%)	1(2,6%)	3(7,5%)	2(4,3%)	1(1,7%)	3(6,3%)	1(1,9%)	14(4,1%)
	IIIB	0	0	3(7,7%)	1(2,5%)	3(6,4%)	2(3,4%)	1(2,1%)	1(1,9%)	11(3,2%)
	IIIC	0	0	3(7,7%)	3(7,5%)	2(4,3%)	2(3,4%)	1(2,1%)	0	11(3,2%)
	IV	1(3,7%)	0	0	0	0	1(1,7%)	0	0	2(0,6%)
X	1(3,7%)	0	6(15,4%)	2(5%)	8(17%)	2(3,4%)	3(6,3%)	5(9,6%)	27(7,9%)	

dados do RON, a incidência de MM padronizada à população europeia evidenciou uma taxa de crescimento anual média de 2,4% entre 2001 e 2006. Porém, não se podem comparar realidade nacional e a do nosso estudo, já que o período de tempo em análise é completamente distinto^{1,2,18-22}.

No que diz respeito ao ratio homens:mulheres, o valor que encontramos (1:1,14) contraria os estudos nacionais mais recentemente publicados, em que o

predomínio das mulheres é mais acentuado^{21,22}.

A idade média a que se chegou está de acordo com os demais relatos na literatura com um predomínio marcado dos MM acima dos 50 anos.

Quanto à localização, em linha com o tem sido publicado, o tronco assumiu-se globalmente como a mais frequente. Contudo, nas mulheres não se verificou a tendência, que tem vindo a ser reportada e atribuída à mudança dos hábitos de vestuário com o menor uso

Artigo Original

de saias, para este se assumir como a localização preferencial, ultrapassando os membros inferiores²³. Nestas, a cabeça e pescoço enquanto localização assumiu uma posição dominante, muito à custa dos Lentigos Malignos.

É inquestionável o aumento da incidência de MM em Portugal, acompanhando a realidade internacional. Contudo, o nosso estudo é o primeiro, que se conhece, a fazer uma análise da evolução desse aumento da incidência. Em linha com os dados de outros países, verificou-se um aumento estatisticamente significativo da proporção de MM diagnosticados com espessura de Breslow ≤ 1 mm²⁴. Este valor marca a fronteira entre os MM com bom prognóstico (sobrevida aos 10 anos de 92%) e os MM com mau prognóstico (sobrevida aos 10 anos inferior a 80%). Nos dois últimos anos em análise (2012 e 2013) mais de 80% dos MM encontravam-se neste grupo, um valor bem superior ao que tem vindo a ser reportado. Assim, tal como nos estudos internacionais publicados, o aumento do número de MM deveu-se sobretudo ao maior número de casos diagnosticados com espessuras baixas (<1 mm).

Não houve evidência de diminuição da proporção de MM com espessura acima dos 2mm, especialmente no que diz respeito aos MM acima dos 4 mm. Contudo, a percentagem global deste último grupo (8,1%), excluídos os MM em que não foi possível avaliar a espessura, situa-se abaixo dos valores publicados mais favoráveis²⁴⁻²⁶. O grande número de MM diagnosticados ainda com espessuras aberrantes (>10mm) condiciona o valor de espessura média encontrado. Este valor tem descido abaixo de 1mm nos estudos mais recentemente publicados, ao contrário do encontrado na nossa população que, embora próximo, se mantém acima desta fronteira. Poderá concluir-se que, apesar de haver um maior número de doentes a procurar uma diagnóstico precoce, há ainda um número não desprezível de doentes que, por razões sobre as quais se poderá apenas especular, obtêm um diagnóstico tardio duma patologia, na maioria dos casos, clinicamente evidente. O mau acesso de algumas populações aos cuidados de saúde e aos meios de comunicação, e uma má educação para a saúde e reconhecimento de sintomas ou sinais de doença, poderão estar na origem desta realidade.

Verificou-se uma baixa percentagem de doentes com envolvimento ganglionar (10,5%), e a ainda mais baixa daqueles com doença metastática na altura do diagnóstico. A contribuir para este valor tão baixo de doença metastática, poderemos apontar o facto de apenas terem sido considerados os doentes cujo

diagnóstico histológico foi feito no Serviço de Dermatovenereologia. Sendo o MM metastático uma doença geralmente com comprometimento sistémico, a maioria destes doentes recorrem a outras consultas e frequentemente ao Serviço de Urgência, não passando o seu diagnóstico pelo nosso serviço.

CONCLUSÕES

A espessura tem sido apontada como o mais importante factor de prognóstico no MM, pelo que todas as estratégias de saúde pública no âmbito do MM têm incidido sobre o seu diagnóstico precoce, para além da prevenção. A evidência encontrada no nosso estudo poderá reflectir a eficácia dessas mesmas estratégias em que Portugal foi pioneiro, faltando para esta conclusão estudos a nível nacional²⁵⁻³¹. Todavia, se o interpretarmos de forma conjugada com as publicações do Registo Oncológico Nacional (RON), em que é patente um aumento da incidência do MM, poderemos extrapolar que, tal como na nossa população, esse aumento da incidência seja sobretudo à custa dos MM com baixa espessura. Estas conclusões acompanhariam a ideia de alguns autores de que a “epidemia” de MM se deve sobretudo ao aumento do número de MM diagnosticados, a maioria precocemente, e menos ao aumento do número absoluto de MM.

Assim, os dados que aqui mostramos, poderão servir como base para uma discussão alargada sobre a conduta no combate ao MM. Muito tem sido feito, e as nossas conclusões assim o espelham, mas ainda há margem para melhorar, nomeadamente visando a descida do número de MM diagnosticados com espessura elevada.

BIBLIOGRAFIA

1. Registo Oncológico Nacional (RON-2001). Lisboa: Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil; 2008.
2. RORENO. Registo Oncológico Nacional 2007. Porto: Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil-EPE; 2013.
3. Amaro JA. Melanoma Maligno da Pele – Epidemiologia. In: Passos MJ, editor. Melanoma 2013. Lisboa; 2014. p.27-30.
4. Ries LA, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ, et al .SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. National Cancer

- Institute. Disponível em: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/, based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2008.
5. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol*. 2009; 27(1):3-9.
 6. Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol*. 2009;129(7):1666-74.
 7. Erickson C, Driscoll MS. Melanoma epidemic: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010; 28(3):281-5.
 8. Little EG, Eide MJ. Update on the current state of melanoma incidence. *Dermatol Clin*. 2012; 30(3):355-61.
 9. Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62(2):118-28.
 10. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012. 24;345:e4757.
 11. Waldmann A, Nolte S, Weinstock MA, Breitbart EW, Eisemann N, Geller AC, Greinert R, Volkmer B, Katalinic A. Skin cancer screening participation and impact on melanoma incidence in Germany-an observational study on incidence trends in regions with and without population-based screening. *Br J Cancer*. 2012; 106(5):970-4.
 12. Tronnier M, Semkova K, Wollina U, Tchernev G. Malignant melanoma: epidemiologic aspects, diagnostic and therapeutic approach. *Wien Med Wochenschr*. 2013; 163(15-16):354-8.
 13. Kornek T, Augustin M. Skin cancer prevention. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013 ;11(4):283-96
 14. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al . SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. National Cancer Institute. Disponível em:http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014.
 15. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172(5):902-8.
 16. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001; 19(16):3622-34.
 17. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009; 27(36):6199-206.
 18. Furtado C, Macedo Ferreira A, Martinez C, Cochito M, Campos Lopes JM, Leite L. Cutaneous Melanoma. Review of 6 years. *Skin Cancer*. 1997; 12:177-82.
 19. Catorze MG, Cabeças MA, Rafael M, Chaveiro A, Lamarão P, Cardoso J, Pacheco FA. Malignant melanoma(Epidemiological aspects of the casuistics in the department of Dermatology of a Lisbon Hospital: 1991-1997). *Skin Cancer*. 1998; 13:75-80.
 20. Neto V, Rijo H, Cabrita J. Cutaneous malignant melanoma. Review of 11 years (1985-1995). *Skin Cancer*. 1999;14:145-55.
 21. Alves R, Esteves T, Marote J, Caldeira C, Costa Neves P, Faria A. Malignant melanoma. Review of 7 years (1998-2004) at Hospital Central do Funchal. *Skin Cancer*. 2007; 22:181-9.
 22. Ferreira M, Costa V, Torres T, Selores M. Análises retrospectiva de Melanoma Cutâneo primário: 1996-2006. *Trab Soc Port Dermatol Venereol*. 2007; 65(4):495-502.
 23. Clark LN, Shin DB, Troxel AB, Khan S, Sober AJ, Ming ME. Association between the anatomic distribution of melanoma and sex. *J Am Acad Dermatol*. 2007 ;56(5):768-73.
 24. Armstrong A, Powell C, Powell R, Hallam N, Taylor J, Bird J, et al. Are we seeing the effects of public awareness campaigns? A 10-year analysis of Breslow thickness at presentation of malignant melanoma in the South West of England. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014; 67(3):324-30.
 25. Eisemann N, Waldmann A, Katalinic A. [Incidence of melanoma and changes in stage-specific incidence after implementation of skin cancer screening in Schleswig-Holstein]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014 Jan; 57(1):77-83.
 26. Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2001;14(5):280-90.
 27. Aitken JF, Elwood M, Baade PD, Youl P, English D. Clinical whole-body skin examination reduces the incidence of thick melanomas. *Int J Cancer*. 2010; 126(2):450-8.
 28. Katalinic A, Waldmann A, Weinstock MA, Geller AC, Eisemann N, Greinert R, et al. Does skin cancer screening save lives?: an observational study

Artigo Original

- comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. *Cancer*. 2012; 118(21):5395-402.
29. Stratigos AJ, Forsea AM, van der Leest RJ, de Vries E, Nagore E, Bulliard JL, et al. Euromelanoma: a dermatology-led European campaign against non-melanoma skin cancer and cutaneous melanoma. Past, present and future. *Br J Dermatol*. 2012; 167 Suppl 2:99-104.
30. Aneja S, Brimhall AK, Kast DR, Aneja S, Carlson D, Cooper KD, et al. Improvement in Patient Performance of Skin Self-examinations After Intervention With Interactive Education and Telecommunication Reminders: A Randomized Controlled Study. *Arch Dermatol*. 2012; 148(11):1266-72.
31. Correia O, Duarte AF. Prevenção dos Cancros da Pele e do Melanoma. In: Passos MJ, editor. *Melanoma 2013*. Lisboa; 2014. p.39-47.



Spirularin®



A revista de Dermatologia Alemã *Aesthetische Dermatologie* atribuiu à gama Spirularin® a distinção de Produto do Ano.

PharmaOne

Pharma International Medical Lda.

VERRUGAS ANOGENITAIS NA CRIANÇA – UM DESAFIO DIAGNÓSTICO

Rita Belo Morais¹, Margarida Valério¹, Cristina Amaro²

¹Médica Interna de Pediatria Médica/Resident of Medical Pediatrics, Serviço de Pediatria/Pediatrics Department, Hospital de São Francisco Xavier - CHLO, Lisboa, Portugal

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant of Dermatology, Serviço de Dermatologia e Venereologia/Department of Dermatology and Venereology, Hospital de Curry Cabral - CHLC, Lisboa, Portugal

RESUMO – As verrugas anogenitais são tumores epiteliais benignos da pele e mucosas resultantes da infeção pelo papiloma vírus humano. Observa-se uma prevalência crescente na população pediátrica, na qual ocorrem por transmissão vertical, auto ou hetero-inoculação. O diagnóstico é clínico e a biopsia reserva-se para casos duvidosos. Na maioria há uma regressão espontânea mas a taxa de recidiva é elevada, mesmo sob terapêutica, pelo que a vigilância clínica é uma opção válida. A possível associação entre verrugas anogenitais e abuso sexual na criança constitui um desafio na prática clínica. A maioria dos autores considera que o diagnóstico de abuso depende fundamentalmente da qualidade da anamnese, da experiência dos profissionais envolvidos na avaliação e do exame objetivo da criança. É consensual que a probabilidade de abuso aumenta com a idade da criança, principalmente após os 5 anos. Abaixo dos dois anos a transmissão não sexual do papiloma vírus humano deve ser fortemente considerada na ausência de sinais traumáticos, de outra doença sexualmente transmissível ou de história consistente de abuso. Contudo, em nenhuma idade a hipótese de abuso sexual poderá ser excluída, requerendo um seguimento clínico com ponderação de todos os fatores mencionados.

PALAVRAS-CHAVE – Verrugas anogenitais; Criança; Papiloma vírus humano; Abuso sexual.

ANOGENITAL WARTS IN CHILDREN – A CHALLENGING DIAGNOSIS

ABSTRACT – Anogenital warts (AGW) are benign tumors of the skin and mucosal epithelium caused by human papilloma virus infection. There is a growing prevalence of anogenital warts in the pediatric population, resulting from vertical transmission, auto or heteroinoculation. The diagnosis is primarily clinical and biopsy is reserved for doubtful diagnosis. Most lesions resolve spontaneously over time but recurrence is frequent, even after treatment, so watchful waiting is a valid option. The possibility of sexual abuse in children with anogenital warts represents a challenge in clinical practice. Most authors consider that the diagnosis of sexual abuse relies mainly on a complete anamnesis, a skilled interviewer and a thorough physical examination. There is general consensus that the probability of abuse increases with the child's age, especially over 5 years of age. For children under 2 years, nonsexual human papilloma virus transmission should be strongly considered, in the absence of traumatic signs, other sexually transmitted diseases or a consistent history of abuse. However, sexual abuse cannot be ruled out at any age, so a careful follow-up is required, considering all the previously mentioned factors.

KEY WORDS – Child; Child abuse, sexual; Condylomata acuminata; Papillomavirus infections.

Dermatologia Pediátrica

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.

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

Correspondência:

Dr.ª Rita Belo Morais

Serviço de Pediatria

Hospital de São Francisco Xavier

Estrada do Forte do Alto do Duque

1449-005 Lisboa, Portugal

E-mail: ritabmorais@gmail.com

INTRODUÇÃO

As verrugas anogenitais são tumores epiteliais benignos da pele e das mucosas, resultantes da infeção pelo papiloma vírus humano (HPV). Existem cerca de 200 serotipos de HPV e mais de 40 que podem causar infeção anogenital¹. Trata-se da doença sexualmente transmissível mais frequente nos adultos, cuja prevalência exata em idade pediátrica é desconhecida.

A via de transmissão das verrugas anogenitais na criança representa um verdadeiro desafio diagnóstico exigindo a distinção entre as formas mais inofensivas, como a auto-inoculação ou a transmissão vertical, da infeção adquirida por abuso sexual^{2,3}.

Este artigo visa rever a fisiopatologia e transmissão da infeção anogenital por HPV na criança e no adolescente, os seus desafios diagnósticos, opções terapêuticas e abordagem recomendada, ilustrados pela descrição de um caso clínico.

CASO CLÍNICO

Criança do sexo feminino, dois anos e seis meses de idade referenciada à consulta de Dermatologia pela consulta de Pediatria Geral por lesões verruciformes vulvares e anais.

Residia com os pais e a irmã, saudáveis, tendo a família um nível IV na classe social de Graffar. A mãe referia ter tido serologias adequadas na gravidez e negava lesões genitais ou outra doença sexualmente transmissível. O parto foi de termo, eutócico. Não foram descritas alterações ao exame objetivo ou outras intercorrências no período neonatal. Dos antecedentes

destacava-se eczema atópico e ausência de internamentos ou idas suspeitas ao serviço de urgência. A criança frequentava o infantário e apresentava desenvolvimento estaturoponderal e psicomotor adequados.

A mãe notara o aparecimento de lesões verruciformes da região perineal cerca de um ano antes, com progressivo aumento do número e tamanho. Negava sintomatologia associada, nomeadamente queixas álgicas, genito-urinárias, gastrointestinais ou hemorragia local, assim como alterações do sono ou do comportamento. Negava história de lesões semelhantes noutra localização e não verbalizava suspeita de abuso sexual.

A criança apresentava-se sorridente, colaborante e descontraída durante a observação, com bom estado geral, nutricional e de higiene. Ao exame objetivo confirmou-se a presença de múltiplas verrugas vulvares e perineais (Fig. 1), sem hemorragia ou ulceração. Sem



Fig 1 - Verrugas anogenitais em criança de dois anos e seis meses de idade.

Dermatologia Pediátrica



Fig 2 - Verrugas vulgares na palma e dedos das mãos da mãe (cuidadora).

evidência de outras lesões mucocutâneas, com integridade do hímen e ausência de qualquer sinal de traumatismo. O exame histopatológico de uma das pápulas perineais confirmou tratar-se de uma verruga viral.

A mãe apresentava verrugas nas mãos (Fig. 2), negando antecedentes de alterações no exame Papanicolau ou lesões semelhantes em outros familiares ou conviventes.

A criança foi submetida a curetagem de algumas lesões, sob creme anestésico e nas restantes foi aplicado imiquimod creme a 5%, três vezes por semana, durante 4 semanas. Manteve seguimento em consulta de Pediatria e de Dermatologia, admitindo-se como via mais provável de infeção a hetero-inoculação a partir das verrugas das mãos da mãe.

ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

O papiloma vírus humano (HPV) é um vírus com ADN de cadeia dupla, que pertence à família dos *Papillomaviridae*. Após a infeção da pele ou mucosas, a replicação do HPV pode ocorrer sob duas formas: por replicação episomal nas células epiteliais em diferenciação, com propagação para as células vizinhas ou por integração do genoma viral no ADN das células epiteliais mais diferenciadas (queratinócitos), estimulando a sua proliferação com normal diferenciação¹⁹.

O vírus pode permanecer latente nas células durante meses a anos até causar uma lesão visível. Na maioria dos casos a sua presença desencadeia uma forte resposta local da imunidade celular, com erradicação

da infeção e proteção significativa, não total, contra posteriores infeções pelo mesmo serotipo. Múltiplos fatores alteram a suscetibilidade e progressão da doença após a infeção, como o estado nutricional, hormonas endógenas e exógenas, tabagismo, paridade e estado imunitário. Crianças e adolescentes imunocompetentes geralmente conseguem erradicar a infeção por HPV num período de dois anos. A persistência da infeção parece ser mais frequente com o aumento da idade^{3,4}.

A infeção pelo HPV pode causar dois tipos de verrugas, cutânea e mucosa. Habitualmente distinguem-se as verrugas orais, da laringe, cutâneas (vulgar, plana ou plantar) e da região anogenital. As verrugas cutâneas são muito frequentes em idade escolar (10 a 20%) e atingem principalmente a face e as extremidades⁵⁻⁷. As verrugas na região anogenital são muito menos frequentes, desconhecendo-se a sua prevalência exata na criança e no adolescente. No entanto, verificou-se um aumento dos casos publicados em crianças, com 174 casos publicados até 1990 e mais de 500 publicações até 1998 de acordo com uma revisão por *Syrjänen*^{5,6}, refletindo uma maior preocupação com esta temática, mas possivelmente também um aumento na sua incidência.

Os serotipos de HPV foram categorizados por alto e baixo risco, de acordo com o seu potencial para malignização. Dos serotipos de alto risco destaca-se pela sua prevalência o 16 e 18 e dos serotipos de baixo risco destacam-se o 6 e 11, responsáveis por mais de 75% das verrugas anogenitais na população adulta^{1-3,7}. Na criança os serotipos 6 e 11 são os agentes mais frequentes^{5,6} à semelhança dos adultos¹, mas também se identificaram serotipos 16 e 18 no período neonatal e serotipos 2 e 3, habitualmente associados às verrugas cutâneas de outras localizações⁵⁻⁷. Não há estudos de seguimento em crianças com verrugas anogenitais que permitam inferir sobre o risco de carcinoma anogenital ou do colo do útero⁵⁻⁷.

TRANSMISSÃO

A transmissão das verrugas ocorre por contacto direto ou indireto e é superior na pele com microfissuras e nas mucosas⁷. Nos adolescentes e adultos a transmissão é primordialmente sexual¹ pelo que a sua identificação em idade pediátrica associa-se a suspeita de abuso sexual. Contudo, na criança em idade pré-escolar e sobretudo nos lactentes, o HPV pode ser transmitido por outras vias: perinatal, auto-inoculação, hetero-inoculação ou por fomites. A transmissão

Dermatologia Pediátrica

perinatal pode ocorrer *in utero* pelo líquido amniótico ou durante o parto vaginal, sendo possível um período de incubação de alguns meses até a criança manifestar sintomas. Não há evidência de que o parto por cesariana evite a transmissão vertical do HPV. A auto-inoculação pode ocorrer através de verrugas existentes noutra parte do corpo, mais frequentemente nas mãos. A hetero-inoculação pode ocorrer através de familiares ou cuidadores, nomeadamente na muda de fralda ou nos cuidados diários. A transmissão por fomites foi descrita por alguns autores, atribuída à partilha de roupa interior, toalhas ou fatos de banho^{3,4,6,9-16}.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é primordialmente clínico. A maioria das crianças apresenta pequenas pápulas da cor da pele³⁷, únicas ou múltiplas, com diâmetro de 1 a 5 milímetros, que podem atingir alguns centímetros. As lesões podem manter-se planas; tornar-se elevadas e papilares; hiperqueratósicas, de forma filiforme ou pedunculada (como a verruga vulgar); ou ter um crescimento exófito e rugoso, semelhante a uma couve-flor (condiloma *acuminatum*). Têm crescimento progressivo, rápido ou ao longo de vários meses, podendo coalescer em placas. No sexo feminino afetam os pequenos e grandes lábios, púbis, meato uretral, vagina e região perianal. No sexo masculino afetam o prepúcio, corpo do pénis, meato uretral, escroto, região perineal, virilhas e púbis. O envolvimento do canal anal e do cérvix estão descritos mesmo na ausência de atividade sexual. Tipicamente são assintomáticas, podendo ter prurido, ardor, dor e hemorragia associados^{1,3,7,11,17}.

O diagnóstico é feito por observação direta. O exame interno com espéculo e a serotipagem não estão recomendados por rotina^{1,7,12,18}. Em caso de dúvida poderá recorrer-se à biopsia cutânea. As alterações histológicas típicas observam-se nas camadas superficiais do epitélio e caracterizam-se por atipias nucleares, núcleos hiper cromáticos, com forma e tamanho irregulares, halo claro em torno do núcleo (coilocitose) e binucleação. Poderá ainda observar-se hipergranulocitose e inclusões eosinófilicas¹³.

O *molluscum* contagioso é a patologia mais facilmente confundida com a verruga por HPV. O diagnóstico diferencial inclui ainda nevo epidérmico verrucoso (Fig. 3), outras patologias inflamatórias como eczema (Fig. 4), marisca, neurofibromas, histiocitose de



Fig 3 - Nevo epidérmico verrucoso localizado à área inguinal direita.



Fig 4 - Eczema atópico liquenificado da área genital.

Langerhans, *condiloma lata* (lesões habitualmente mais planas e aveludadas) e mais raramente neoplasias^{1,3,7,18}.

ABORDAGEM

A abordagem desta temática em idade pediátrica deve envolver uma equipa multidisciplinar na tentativa de esclarecer o modo de transmissão da infeção.

Em 2005 a Academia Americana de Pediatria (AAP) considerava a presença de verrugas anogenitais na criança, excluída a transmissão perinatal, como suspeita de abuso sexual a reportar aos serviços sociais¹⁹. No

Dermatologia Pediátrica

entanto, não é clara a forma de confirmar ou excluir a transmissão perinatal do HPV e outras vias de transmissão têm vindo a ser valorizadas, nomeadamente nas recomendações da AAP de 2012²⁰. Em três grandes estudos de revisão^{2,8,21} foi constatado que a maioria das crianças em idade pré-escolar que apresentavam verrugas anogenitais não revelavam qualquer indício de abuso sexual, com taxas de abuso comprovado a rondar os 3 a 10%. Concluiu-se ainda que as verrugas anogenitais estão associadas a outras vias de transmissão, principalmente a perinatal, nas crianças com idade igual ou inferior a dois anos e a auto ou hetero-inoculação nas crianças com menos de 4 anos^{2,8,14-16,21,22}. Por outro lado, há que ter em conta que o abuso sexual em pediatria é prevalente, pode ocorrer abaixo dos 2 anos e na maioria dos casos confirmados o exame objetivo é normal ou inespecífico^{20,23}.

Alguns passos na abordagem da criança com verrugas anogenitais são consensuais: entrevista aos cuidadores e à criança e exame objetivo completo com pesquisa e registo de sinais ou sintomas sugestivos de abuso sexual. Na entrevista aos cuidadores deve-se pesquisar a presença de verrugas cutâneas ou anogenitais, questionar sobre a existência de infeção por HPV na mãe biológica e sobre uma eventual suspeita de abuso sexual. Na criança deve-se procurar sinais e sintomas sugestivos de abuso sexual, nomeadamente disúria, prurido, dor, hemorragia ou exsudado anogenital, bem como alterações do sono (pesadelos, insónias), dificuldades de aprendizagem, alterações na continência de esfíncteres (enurese, encoprese, obstipação), comportamento sexual desadequado à faixa etária, ideação suicida, depressão ou ansiedade. O exame objetivo deve ser completo e minucioso, com destaque para a região anogenital, detetando a presença de petéquias, equimoses, lacerações, alterações do tecido himeneal ou cicatrizes^{3,19,20,23}.

Quando a entrevista ou o exame objetivo da criança revelarem indícios suspeitos será necessário referenciar a técnicos especializados e pedir exames complementares de diagnóstico. A pesquisa de outras doenças sexualmente transmissíveis deve ser individualizada conforme a idade, sintomas, tipo de abuso e intervalo de tempo desde o último contacto suspeito. A AAP sugere, de acordo com a suspeita, PCR de outras lesões genitais para Herpes simplex, serologias para VIH, VHC, VHB e sífilis, exsudado vaginal ou rectal para *Trichomonas vaginalis*, pesquisa de *Neisseria gonorrhoea* e *Chlamydia trachomatis* por PCR na urina^{3,20}.

Aferir o serotipo do HPV na criança não está recomendado já que não permite concluir sobre a via

de transmissão. Os serotipos 6 e 11 classicamente associados à transmissão sexual podem ter origem em verrugas cutâneas na criança. Por outro lado, foram identificados tipos cutâneos em verrugas anogenitais nesta faixa etária (cerca de 40% em alguns estudos)^{10,24}. Dada a elevada prevalência de infeção no adulto, a concordância de serotipo entre a criança e um suspeito de abuso sexual também não permite estabelecer uma relação de causalidade.

De acordo com Sinclair *et al*²¹ o risco de abuso sexual perante a identificação de verrugas anogenitais em crianças dos 4 aos 8 anos é 2,9 vezes superior relativamente à sua presença em crianças com idade inferior a 4 anos. Em crianças com idade superior a 8 anos o risco é 12,1 vezes superior, pelo que sugerem a notificação dos serviços sociais em todos os casos acima dos 4 anos, com exceção de crianças imunodeprimidas ou sexo consentido. Existirá uma idade limite como critério absoluto de sinalização aos serviços sociais? Esta é uma questão controversa, em que a frequente ausência de sinais físicos de abuso associada a um período de incubação do HPV variável, com possibilidade de latência e posterior reativação, dificultam a determinação de uma relação de causalidade e de uma idade limite para notificação^{2,4,12,22}. Esta referência irá depender de protocolos institucionais, mais concretamente da presença de determinadas situações como pais que suspeitam de abuso sexual, criança que refere abuso sexual, ou que apresenta sinais ou sintomas suspeitos ou outra doença sexualmente transmissível²⁰. Nos casos restantes estará indicado um seguimento mantido que permita identificar alterações suspeitas não detetadas previamente, por um lado, e evitar investigações disruptivas para o bem-estar da criança e da família.

TRATAMENTO

Cerca de 75% das verrugas anogenitais regridem espontaneamente em crianças imunocompetentes. Nos casos em que persistem por mais de 2 anos a remissão completa é menos provável³. Nenhum tratamento é totalmente eficaz, destacando-se uma elevada taxa de recidiva (20-30%), sendo que esta não se deve necessariamente a falência da terapêutica nem a nova exposição, relevante em caso de suspeita de abuso sexual^{1,3,18,21,25}.

O tratamento pode ser cirúrgico ou médico. Apenas a cirurgia tem uma resolução próxima dos 100%, podendo combinar-se diferentes técnicas, todas com

Dermatologia Pediátrica

efeitos locais como dor, ardor e erosão. Dada a elevada taxa de regressão espontânea a atitude expectante de vigilância é uma opção válida, particularmente na criança em que intervenções dolorosas poderão ser mais traumáticas do que as verrugas em si²⁶. Esta decisão deve ser revista e discutida com os cuidadores caso surjam sintomas incómodos, em doentes imunodeprimidos e em lesões de longa duração. Na mulher grávida o tratamento não evita necessariamente a transmissão perinatal^{3,25}.

As abordagens não cirúrgicas incluem destruição do tecido, química ou física, e imunomoduladores. Em contexto hospitalar poderá usar-se ácido tricloroacético ou crioterapia²⁵⁻²⁷. O ácido tricloroacético em solução a 80% é um agente cáustico. É aplicado semanalmente na área afetada, podendo causar cicatrizes. Apresenta taxas de resolução de 56-81%, com taxas de recorrência de 36% e pode ser usado na gravidez^{25,28,29}.

A crioterapia com nitrogénio líquido tem a vantagem de ser um procedimento simples, inócuo e que raramente causa cicatrizes ou despigmentação. As taxas de resolução são de 44-75%, com taxas de recorrência de 21-42%²⁵. O uso em idade pediátrica deve ser ponderado devido à dor local associada, minimizada pela aplicação prévia de anestésico tópico.

O imiquimod a 5% creme, um imunomodulador sintético, poderá ser uma alternativa tópica. É aplicado em camada fina com fricção na área afetada e removido 6 a 10 horas depois. Deve ser usado três vezes por semana, no máximo 16 semanas. As taxas de resolução são elevadas (75%) com tratamentos de 3-8 semanas, ocorrendo recidiva em 6-26%. A absorção sistémica é baixa, é eficaz nas mucosas e bem tolerado. Reações locais como eritema, ardor, prurido, erosão, edema e hipersensibilidade^{3,17,25,30,31}, geralmente melhoram com suspensão transitória do tratamento. Com base na sua eficácia em adultos tem vindo a ser utilizado no tratamento em ambulatório de crianças, nomeadamente a partir dos 12 meses de idade, com resultados favoráveis³⁰. Não está aprovado pelo Infarmed para crianças abaixo dos 12 anos, pelo que o seu uso *off label* requer o consentimento informado escrito dos pais³².

As abordagens cirúrgicas incluem curetagem, excisão com tesoura ou bisturi, eletrocuretagem e laser. Deve ser utilizada anestesia local e em casos selecionados anestesia geral. As taxas de resolução são de 94-100%, com recorrência de 19-29%^{25,31}. O tratamento cirúrgico deve ser reservado para verrugas anogenitais extensas e sintomáticas.

PREVENÇÃO

Estão disponíveis atualmente duas vacinas recombinantes contra a infeção por HPV, recomendadas em doentes do sexo feminino dos 13 aos 26 anos, antes do início da atividade sexual. A vacina tetravalente está incluída no Programa Nacional de Vacinação desde Outubro de 2008 (3 doses aos 0, 2 e 6 meses, a partir dos 13 anos) e inclui os serotipos 6, 11, 16 e 18, com imunidade cruzada para os serotipos 31 e 45. A sua principal indicação é a prevenção do cancro do colo do útero mas tem também eficácia na prevenção de verrugas anogenitais externas associadas aos serotipos 6 e 11^{33,34}.

CONCLUSÃO

As verrugas anogenitais na população pediátrica ocorrem por transmissão vertical, auto ou hetero-inoculação. A associação com abuso sexual é controversa, sendo consensual na literatura que a probabilidade de aquisição de infeção por esta via aumenta com a idade da criança, principalmente após os 5 anos. O diagnóstico é primariamente clínico. O exame interno com espéculo e a serotipagem não estão recomendados por rotina. A atitude expectante de vigilância é uma opção válida, face ao conhecimento que a maioria das lesões verrucosas regride espontaneamente. O tratamento está indicado na presença de sintomas, em doentes imunodeprimidos e em lesões de longa duração. A remissão completa é difícil de atingir, mesmo sob tratamento, destacando-se uma elevada taxa de recidiva.

A maioria dos autores considera que o diagnóstico de abuso sexual depende fundamentalmente da qualidade da anamnese, da experiência dos profissionais envolvidos na avaliação e do exame objetivo da criança, sendo fundamental um seguimento mantido que permita detetar e orientar situações de risco.

BIBLIOGRAFIA

1. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR. 2010;59:69-74.
2. Marcoux D, Nadeau K, McCuaig C, Powell J, Oligny LL. Pediatric anogenital aarts: a 7-year review of children referred to a tertiary care hospital in Montreal, Canada. *Pediatr Dermatol*. 2006; 23(3):199-207.

Dermatologia Pediátrica

3. Sinclair KA, Woods CR, Sinal SH. Venereal warts in children. *Pediatr Rev.* 2011; 32:115-21.
4. Monk BJ, Tewari KS. The spectrum and clinical sequelae of human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol.* 2007; 107(Supl1):S6-S13.
5. Syrjanen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS.* 2010; 118(6-7):494-509.
6. Syrjanen S, Puranen M. Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000; 11(2):259-74.
7. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology.* 7th ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2004.
8. Jones V, Smith SJ, Omar HA. Nonsexual transmission of anogenital warts in children: a retrospective analysis. *Scientific World J.* 2007; 7:1896-9.
9. Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. Perinatal transmission of human papillomavirus DNA. *Viol J.* 2009; 6:83.
10. Obalek S, Jablonska S, Favre M, Walczak L, Orth G. Condylomata acuminata in children: frequent association with human papillomaviruses responsible for cutaneous warts. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 23:205-13.
11. Obalek S, Jablonska S, Orth G. Anogenital warts in children. *Clin Dermatol.* 1997; 15:369-76.
12. Jayasinghe Y, Garland SM. Genital warts in children: what do they mean? *Arch Dis Child.* 2006; 91:696-700.
13. Bodemer C. Human papillomavirus infection. In: Harper J, Orange A, Prose N, editors. *Textbook of pediatric dermatology.* Oxford: Blackwell Science; 2000. p. 1087-9.
14. Smith EM, Parker MA, Rubenstein LM, Haugen TH, Hamsikova E, Turek LP. Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2010; 326369.
15. Jesus LE, Cirne Neto OL, Monteiro do Nascimento LM, Costa Araújo R, Agostinho Baptista A. Anogenital warts in children: sexual abuse or unintentional contamination? *Cad. Saúde Pública.* 2001; 17(6):138391.
16. Smith EM, Johnson SR, Cripe T, Perlman S, McGuinness G, Jiang D, et al. Perinatal transmission and maternal risks of human papillomavirus infection. *Cancer Detect Prevent.* 1995; 19(2):196-205.
17. Benjamin L, Levy M, Ofori A. Condylomata acuminata (anogenital warts in children). In: Basow, DS, editor. *UpToDate.* Waltham: UpToDate; 2014. [consultado em Junho 2014]. Disponível em <http://www.uptodate.com>
18. Sterling JC, Handfield-Jones S, Hudson PM. Guidelines for the management of cutaneous warts. *Br J Dermatol.* 2001; 144:4-11.
19. Kellogg N. The evaluation of sexual abuse in children. *Pediatrics.* 2005; 116:506-12.
20. Fortin K, Jenny C. Sexual Abuse. *Pediatr Rev.* 2012; 33:19-32.
21. Sinclair KA, Woods CR, Kirse DJ, Sinal SH. Anogenital and respiratory tract human papillomavirus infections among children: age, gender, and potential transmission through sexual abuse. *Pediatrics.* 2005; 116(4):815-25.
22. Drezett J, Vasconcellos R, Pedroso D, Blake M, Oliveira A, Abreu L: Transmission of anogenital warts in children and association with sexual abuse. *J Hum Growth Dev.* 2012; 22(1):34-40.
23. Girardet RG, Lahoti S, Howard LA, Fajman NN, Sawyer MK, Driebe EM, et al. The epidemiology of sexually transmitted infections in suspected child victims of sexual assault. *Pediatrics.* 2009; 124(1):79-86.
24. Handley J, Hanks E, Armstrong K, Bingham A, Dinsmore W, Swann A, et al. Common association of HPV 2 with anogenital warts in prepubertal children. *Pediatr Dermatol.* 1997; 14:339-43.
25. Lacey CJN, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *JEADV.* 2013; 27:e263-e270.
26. Fiorillo L. Therapy of pediatric genital diseases. *Dermatol Ther.* 2004;17(1):117-28.
27. Culton DA, Morrell DS, Burkhart CN. The management of condyloma acuminata in the pediatric population. *Pediatr Ann.* 2009; 38:368-72.
28. Ko J, Bigby M. Randomized controlled trial of cryotherapy with liquid nitrogen vs topical salicylic acid vs wait-and-see for cutaneous warts. *Arch Dermatol.* 2012; 148(7):840-2.
29. Le Cleach L, Trinquart L, Penso-Assathiany D, Chosidow O. Comparative effectiveness of cryotherapy and salicylic acid for plantar warts. *Arch Dermatol.* 2012; 148(11):1311-3.
30. Brandt H, Patriota R, Junior W, Fernandes J, Criado P. Tratamento do papiloma vírus humano na infância com creme de imiquimode a 5%. *An Bras Dermatol.* 2009; 84(5):549-53.
31. Moresi JM, Herbert CR, Cohen BA. Treatment of anogenital warts in children with topical 0.05% podofilox gel and 5% imiquimod cream. *Pediatr Dermatol.* 2001; 18:448-52.

Dermatologia Pediátrica

32. Infarmed. Imiquimod – Resumo das Características do Medicamento (aprovado em 27/9/2012). [consultado 1 de Março 2014] Disponível em: <http://www.infarmed.pt/infomed>
33. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação 2012 – Norma nº 040/2011 de 21/12/2011. [consultado 23 abril 2014]
34. Howell-Jones R, Soldan, K, Wetten S, Mesher D, Williams T, Gill ON, et al. Declining genital warts in young women in England associated with HPV 16/18 vaccination: an ecological study. *J Infect Diseases*. 2013; 208:1397-403. [Disponível online em www.dgs.pt, acedido em 23 Abril 2014].

ESCLERODERMIA JUVENIL

Chan I Lym¹, Glaura Tinoco Plata¹, Fernanda Silveira Costa², Mariana de Campos Razé³, Michelle Cristine de Souza⁴, Rafael Figueiredo Gatti⁵, Carlos Gustavo Carneiro de Castro¹

¹Sócio efetivo da Sociedade Brasileira de Dermatologia/Dermatologist certified by the Brazilian Society of Dermatology

²Graduada em Medicina/Medical Graduated, Universidade de Teresópolis, Brasil

³Graduada em Medicina/Medical Graduated, Universidade Severino Sombra, Brasil

⁴Aluna do 6º ano de Medicina – FTESM/Medical Student of FTESM, Brasil

⁵Graduado em Medicina/Medical Graduated, Universidade de Ribeirão Preto, Brasil

RESUMO – A esclerodermia juvenil é uma doença que apresenta características diferentes em comparação com a esclerodermia no adulto. Sua incidência é rara na infância. Pode ser sistêmica ou localizada, sendo esta última a mais comum. Relatamos um caso de esclerodermia juvenil em uma criança de 3 anos de idade do sexo feminino apresentando placa amarelada no tronco simulando uma lesão xantomatosa. O halo lilás ao redor da lesão ajudou na formulação correta da hipótese diagnóstica confirmada pela histopatologia. O diagnóstico precoce no caso em questão, possibilitou a instituição do tratamento em uma fase inicial da doença, contribuindo para um melhor prognóstico do paciente.

PALAVRAS-CHAVE – Esclerodermia; Esclerodermia juvenil; Morféia.

JUVENILE SCLERODERMA

ABSTRACT – Juvenile scleroderma is a disease that has different features in comparison to scleroderma in adults. Its incidence is rare on infancy. It can be systemic or localized and, this last form is more frequent. We report a case of juvenile scleroderma in a 3-year-old female child presenting with a yellow plaque on the trunk simulating a xanthomatous lesion. The lilac ring around the lesion contributed to the construction of the correct diagnostic hypothesis which was confirmed by the histopathology. The precocious diagnosis on this case, allowed the beginning of the treatment on an initial phase of the disease, contributing to a better prognosis for the patient.

KEY WORDS – Scleroderma; Juvenile scleroderma; Morphea.

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.

Recebido/Received - Novembro/November 2014; Aceite/Accepted – Dezembro/December 2014

Correspondência:

Dr.ª Chan I Lym

Rua Voluntários da Pátria 445, sala 702

Botafogo, Rio de Janeiro,

RJ, Brasil, CEP 22270-000

Dermatologia Pediátrica

INTRODUÇÃO

A esclerodermia juvenil afeta crianças e adolescentes¹. É uma doença rara caracterizada por uma produção excessivamente anormal de colágeno na pele. É classificada como localizada, quando acomete de maneira predominante a pele, e sistêmica, quando além da pele acomete órgãos internos. A forma localizada, também chamada de morfêia, é a mais comum, ocorrendo em 90% dos casos. É ainda subdividida em cinco tipos: morfêia circunscrita, generalizada, panesclerótica, mista e esclerodermia linear sendo este o tipo mais comum, ocorrendo em 60% dos casos². De acordo com a literatura, existe um leve predomínio sobre o sexo feminino, com idade média de apresentação em torno de 7.3 anos de idade³. Possui causa desconhecida. Alguns autores relatam fatores precipitantes como trauma, infecções e vacinação. Dentre as infecções, a bactéria *Borrelia burgdorferi* já foi relacionada como possível etiologia, porém estudos recentes não confirmaram tal associação⁴. A autoimunidade é sugerida pelo encontro de autoanticorpos e doenças autoimunes associadas².

A esclerodermia juvenil localizada apresenta melhor prognóstico do que a forma sistêmica. Alguns autores descrevem manifestações extracutâneas em 25% dos casos. O acometimento neurológico é visto em destaque quando ocorre lesão em face e couro cabeludo. Citam-se também lesões esofágicas, articulares, pulmonares, e mais raramente oculares⁵. É rara a evolução para a forma sistêmica^{2,3,5}.

No presente artigo relatamos o caso de uma criança do sexo feminino de 4 anos de idade, a qual está

abaixo da média de apresentação, com morfêia circunscrita superficial acometendo a epiderme e derme além de alteração da pigmentação e halo eritemato-violáceo ao redor da lesão.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 3 anos de idade, procurou auxílio médico acompanhada da mãe por apresentar placa amarelada lisa e brilhante com halo violáceo e algumas telangiectasias na periferia da pele no dorso há 3 meses, com desconforto à pressão, sem outros sintomas. Durante esse período a lesão vem apresentando crescimento lento. Nega história de exposição ou picada de carrapato. A mãe nega que a paciente possua doenças oftalmológicas, ósseas, neurológicas. Relata que a paciente possui desenvolvimento pondero-estatural e psicomotor compatível com a idade. A mãe nega doenças dermatológicas na família. Foi realizada biópsia incisional da lesão. O resultado da biópsia foi compatível com morfêia. O tratamento proposto foi propionato de clobetasol a 0,05% em pomada.



Fig 1 - Placa amarelada com bordos bem delimitados com halo lilás no dorso.



Fig 2 - Maior ampliação da placa da Fig. 1.

DISCUSSÃO

A esclerodermia juvenil é uma doença rara caracterizada por excesso de fibrose cutânea e/ou órgãos internos. Pode ser dividida em duas formas principais: esclerodermia localizada e esclerodermia sistêmica. Não é comum sua evolução para a forma sistêmica,

Dermatologia Pediátrica

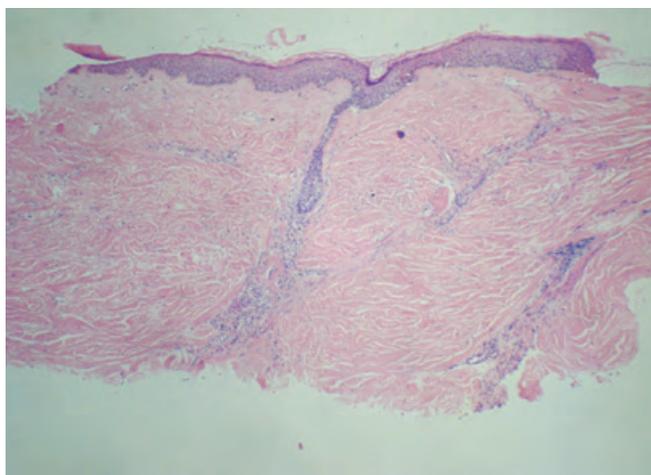


Fig 3 - Aumento da trama de colagénio alcançando toda a derme reticular (H&E, x40).

na qual além da pele ocorre também acometimento de órgãos internos. A exata incidência da esclerodermia juvenil ainda não foi determinada, porém observa-se em média uma proporção de 3 indivíduos do sexo feminino para 1 masculino, sendo a forma localizada 10 vezes mais comum do que a sistêmica⁵. A esclerodermia localizada juvenil pode ser dividida em 5 tipos: morfêia circunscrita subdividida em superficial e profunda; esclerodermia linear subdividida em tronco/membros e face; morfêia generalizada; morfêia panesclerótica e morfêia mista⁵.

As manifestações extra-cutâneas na esclerodermia localizada eram consideradas inexistentes, mas hoje são descritas em 25% dos casos. São exemplos: manifestações esofágicas, oculares, articulares e pulmonares. As manifestações articulares aparecem mais associadas ao subtipo linear, o que não é o caso do nosso paciente. O subtipo mais frequente da esclerodermia juvenil é o linear (65%) ao passo que o subtipo observado no caso relatado foi a morfêia circunscrita que ocorre em 26% dos casos⁵. Não é esperado sua evolução para a forma sistêmica. A taxa de sobrevivência é semelhante a da população geral. A doença possui causa desconhecida. Sabe-se que agressões de diversas naturezas estão associadas ao seu surgimento, como por exemplo, infecções, trauma, vacinação e doenças autoimunes. Um fator ambiental agindo sobre um indivíduo pré-disposto leva a três distúrbios básicos: dano vascular, alteração da imunorregulação e distúrbio do metabolismo do colágeno. Infiltrado perivascular ocorre no início do quadro. Inflamação crônica e persistente tem importância na patogênese da

morfêia. Citocinas e fatores de crescimento liberados pelo processo inflamatório estariam relacionados ao início e ou perpetuação do processo. A presença de fator reumatoide (FR), anticorpos antinucleares (ANA) estão relacionados a disfunção dos linfócitos B2.

Na morfêia circunscrita superficial observa-se inicialmente eritema local, evoluindo para placa branco-amarelada limitada por halo azul-violáceo (*lilac ring*), ocorrendo em seguida infiltração da lesão o que leva a perda de fâneros e de glândulas sebáceas, estando todos estes achados presentes na nossa paciente.

A diferenciação diagnóstica no nosso caso poderia ser com lesões de natureza xantomatosa devido a exuberância da coloração amarelada na lesão. A escassez de fâneros e brilho intenso na superfície da lesão somados à presença do *lilac ring* sugeriu o diagnóstico de esclerodermia, o qual foi posteriormente corroborado pelo exame histopatológico.

O tratamento da esclerodermia localizada tem como objetivo a redução das alterações do colágeno e da inflamação. Corticosteróides, metotrexato, vitamina E, calcipotriol e ainda fototerapia participam do arsenal terapêutico dessa doença⁶.

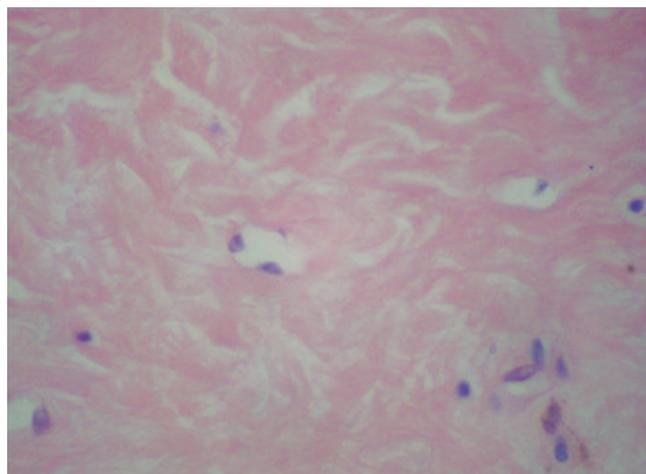


Fig 4 - Substituição da hipoderme por fibras de colagénio espessadas com escassos linfócitos de permeio (H&E, x400).

CONCLUSÃO

Apesar de a morfêia subtipo linear ser o subtipo mais frequentemente encontrado na esclerodermia juvenil, a paciente do caso relatado apresenta o subtipo em placa. A lesão iniciou-se numa idade inferior

Dermatologia Pediátrica

à faixa etária média descrita na literatura. Uma vez que não é a forma mais frequente de apresentação da esclerodermia juvenil e a paciente apresentava uma lesão de fácil pregueamento e de coloração muito amarelada, outras hipóteses foram aventadas, como por exemplo, lesão de natureza xantomatosa. Porém, a presença de uma halo lilás (*lilac ring*) suscitou a hipótese diagnóstica de esclerodermia a qual foi posteriormente confirmada pelo exame histopatológico. Salienta-se a importância do conhecimento da apresentação inicial dessa doença, pois ela pode não apresentar todas as características esperadas de uma lesão de longa data, podendo ajudar na instituição precoce do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Sung JJ, Chen TS, Gilliam AC, McCalmont TH, Gilliam AE. Clinicohistopathological correlations in juvenile localized scleroderma: studies on a subset of children with hypopigmented juvenile localized scleroderma due to loss of epidermal melanocytes. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65(2):364-73.
2. Zancaro PCQ, Isaac AR, Garcia LT, Costa IMC. Esclerodermia localizada na criança: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. *An Bras Dermatol*. 2009; 84(2):161-72.
3. Zulian F. Systemic sclerosis and localized scleroderma in childhood. *RheumDisClin N Am*. 2008; 34(1):239-55.
4. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*. 3th ed. São Paulo: Artes Médicas; 2007. Capítulo 33, Afecções do conectivo; p. 455-86
5. Mâcedo PA, Shinjo SK, Goldenstein-Schainberg C. Esclerodermia juvenil. *Acta Reumatol Port*. 2008;33:289-97.
6. Tomiyoshi C, Wojcik ASL, Vencato EMO, Taques GR, Neto JF, Brenner FAM. Caso para diagnóstico. *An Bras Dermatol*. 2010; 85(3):397-9.

ACHADOS DERMATOSCÓPICOS NO LÍQUEN ESTRIADO

Carlos Gustavo Carneiro de Castro¹, Dayana Monteiro Coutinho², Aline Serruya³, Fernanda Lourenço Prestes⁴, Lara Braga³, Glaura Tinoco Plata¹

¹Sócio efetivo da Sociedade Brasileira de Dermatologia/Dermatologist certified by the Brazilian Society of Dermatology

²Aluna/Medical Student, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil

³Aluna do 6º ano de Medicina do FTESM/Medical Student of FTESM, Brasil

⁴Graduada em Medicina/Medical Graduated, UNESA. Pós Graduação em Saúde da Família pelo UNASUS/UERJ, Brasil

RESUMO – O líquen estriado é uma dermatose papulosa de baixa prevalência, acometendo preferencialmente crianças, sendo mais frequente no sexo feminino. Clinicamente, evolui com aparecimento abrupto de pápulas eritematovioláceas ou hipopigmentadas, geralmente não pruriginosas e unilaterais, com predileção para extremidades, seguindo as linhas de Blaschko. Relatamos um caso de líquen estriado com achados atípicos, no qual a dermatoscopia, além do exame histopatológico, foram úteis na avaliação diagnóstica.

PALAVRAS-CHAVE – Dermoscopia; Doenças da pele; Dermatoses da mão.

DERMOSCOPY FINDINGS IN LICHEN STRIATUS

ABSTRACT – Lichen striatus is a papulous dermatosis with low prevalence, affecting mainly children and it is more frequent on the female population. Clinically, it evolves with abrupt onset with erythematous violaceous or hypopigmented papules, generally with non-pruritic and with unilateral distribution, with predilection for the extremities, following the Blaschko lines. We report a case of lichen striatus with atypical features and in this case, in addition to the histopathological exam, dermoscopy was useful on the diagnostic evaluation.

KEY WORDS – Dermoscopy; Hand dermatoses; Skin diseases.

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.

Recebido/Received - Novembro/November 2014; Aceite/Accepted – Dezembro/December 2014

Correspondência:

Dr. Carlos Gustavo Carneiro de Castro
Rua Voluntários da Pátria 445, sala 702
Botafogo, Rio de Janeiro
RJ, Brasil, CEP 22270-000

Dermatoscopia

INTRODUÇÃO

O líquen estriado, uma dermatose basicamente papulosa, autolimitada e rara, é uma condição assintomática que ocorre mais comumente em crianças e adolescentes, podendo ocasionalmente ocorrer em adultos¹. Acomete mais frequentemente mulheres, na proporção de 2:12. Sua etiologia é desconhecida, mas há autores que consideram a doença uma manifestação do mosaicismos, onde o sistema imune passa a atacar células epiteliais alteradas geneticamente em distribuição linear¹. Atopia e fatores ambientais, como infecções, podem estar associados ao surgimento do líquen estriado². Sua apresentação consiste em pápulas, por vezes descamativas, que podem ser achatadas, de surgimento súbito, normalmente não pruriginosas, usualmente unilateral, acometendo principalmente extremidades, raramente tronco e face³. Pode haver, também, acometimento ungueal. As lesões tipicamente seguem as linhas de Blaschko³. Por vezes as lesões regridem espontaneamente dentro de um ano. O tratamento consiste em corticóide tópico ou inibidores de calcineurina ou imiquimode². À histopatologia é possível observar reação liquenóide com vacuolização da camada basal e inflamação de anexos³. Na dermatoscopia pode-se observar características vasculares e não-vasculares⁴. Estruturas esbranquiçadas com limites bem definidos podem ser observadas em lesões papulosas tendo um aspecto semelhante ao das estrias de Wickham no líquen plano. Pode-se observar ainda uma despigmentação simulando uma cicatriz esbranquiçada recentemente descrita na ceratose liquenóide-líquên plano símile⁴. Em lesões psoriasiformes distais pode-se observar características dermatoscópicas como: estruturas ceratósicas acastanhadas a amareladas, estruturas amarelas e estruturas com aspecto “de noz-moscada” com pontos vermelhos em seu interior⁴.

É importante diferenciar o líquen estriado de outras doenças que também cursam com lesões que acompanham as linhas de Blaschko, entre elas a doença do enxerto versus hospedeiro linear, psoríase linear e o líquen plano, seu principal diagnóstico diferencial¹.

Relatamos um caso clínico de líquen estriado iniciado na adolescência e de localização infrequente no qual a dermatoscopia auxiliou na avaliação diagnóstica.

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 17 anos, notou o surgimento há aproximadamente 14 meses, de pápulas achatadas

hipercrômicas assintomáticas no flanco direito e dorso seguindo as linhas de Blaschko. Foi realizada biópsia excisional de uma das pápulas e o exame histopatológico da lesão foi compatível com líquen estriado. Foi iniciado tratamento com tacrolimus 0,1% pomada, duas vezes ao dia, com melhora importante das lesões em 4 semanas. Na história patológica pregressa apresenta vitiligo na região pubiana e asma. Nega doenças autoimunes e doenças dermatológicas na família. Ao exame dermatológico apresenta pápulas hipercrômicas em grande número em sua maioria com tamanho variando entre 2 a 5mm e máculas hiperpigmentadas seguindo o trajeto das linhas de Blaschko. Ao exame dermatoscópico de uma lesão, foram visualizados pontos enegrecidos com distribuição salpicada no seu interior e bem como áreas esbranquiçadas. O exame histopatológico corado pela hematoxilina e eosina demonstrou epiderme com hiperqueratose, vacuolização da camada basal e derme exibindo infiltrado inflamatório linfocitário em faixa na porção papilar, perivascular e perianeal. Melanóforos presentes.

DISCUSSÃO

O líquen estriado, também chamado de dermatose linear liquenóide, surge mais comumente na infância e é discretamente mais prevalente em pacientes do sexo feminino. Manifesta-se clinicamente por pápulas hipopigmentadas ou eritematovioláceas (Fig. 1). São lesões de superfície lisa, que variam de 2 a 4 mm de tamanho e que coalescem em disposição linear, formando uma faixa descontínua, seguindo as linhas de



Fig 1 - Líquen estriado seguindo as linhas de Blaschko.

Dermatoscopia



Fig 2 - Pápulas eritematovioláceas no tronco.

Blaschko (Fig. 2). Devido a esta apresentação sugere-se a possibilidade de participação de nervos e vasos linfáticos. Normalmente são unilaterais, assintomáticas e frequentemente localizam-se nas extremidades dos membros. No presente caso relatado, foram descritas pápulas hipercrômicas e achatadas em flanco direito e dorso, de início na adolescência em paciente do sexo



Fig 3 - Dermatoscopia demonstrando pontos enegrecidos e áreas esbranquiçadas na lesão de líquen estriado em involução.

masculino⁵. Tal apresentação clínica foi atípica no que diz respeito a topografia das lesões, idade de início e o sexo do paciente. De início abrupto, porém auto limitado, a dermatose liquenóide pode ter relação com

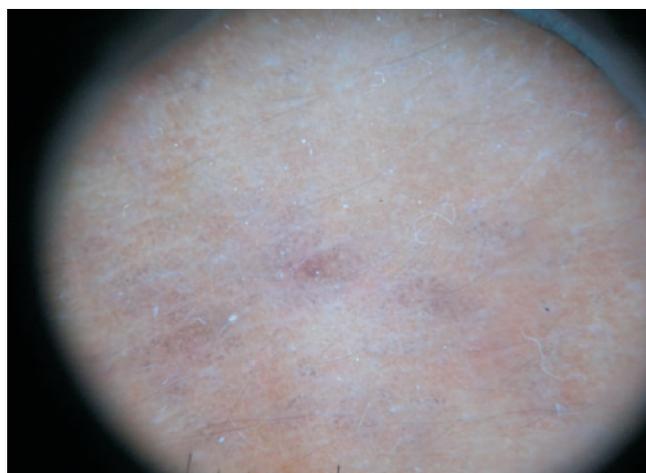


Fig 4 - Maior detalhe dos achados dermatoscópicos.

vacinas como BCG e Hepatite B; infecções como a varicela; traumatismos; medicamentos (adalimumabe, metronidazol) e gravidez. Associação com dermatite atópica rinite alérgica e asma também já foram descritas⁶ e, no caso clínico apresentado foi encontrada história de asma corroborando esta relação possível com atopia. Foi encontrado ainda, no paciente em questão a história de vitiligo que ocorre comumente em associação a outras doenças com provável participação de autoimunidade na patogênese como parece ser o caso do líquen estriado.

Eventualmente podem ocorrer alterações ungueais, como estriações longitudinais, adelgaçamento da lâmina ungueal e onicosquizia. Além disso, o líquen estriado pode ter extensão do infiltrado à derme profunda, envolvendo vasos, folículos pilosos e glândulas sudoríparas. Na histopatologia demonstra infiltrado linfo-histiocitário focal e liquenóide, com envolvimento perianexial superficial e profundo⁷. Pode-se encontrar ainda na histopatologia degeneração vacuolar da camada basal, necrose múltipla de ceratinócitos e queda de pigmento melânico¹. A liquefação da camada basal seguida da queda de melanina na derme é uma provável explicação para o achado dermatoscópico de pontos enegrecidos com aspecto salpicado observados nas lesões do paciente do caso apresentando. Outros achados visualizados ao exame dermatoscópico foram áreas esbranquiçadas as quais são encontradas em lesões em regressão como no caso do nosso paciente⁴.

O líquen plano assim como outras dermatoses inflamatórias adquiridas que seguem as linhas de Blaschko, como a erupção liquenóide a droga, doença enxerto-versus-hospedeiro crônico liquenóide, lúpus

Dermatoscopia

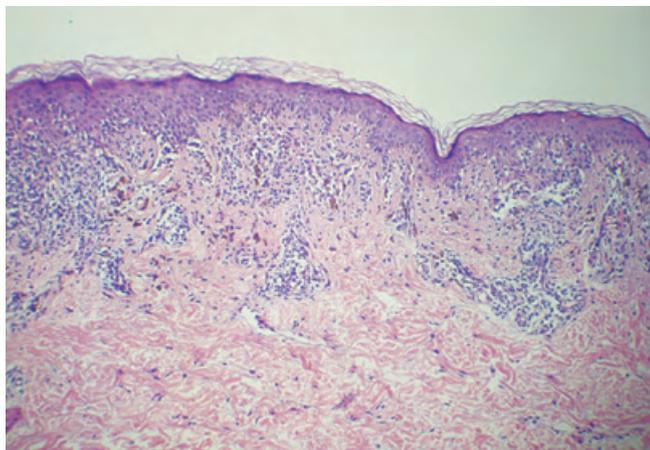


Fig 5 - Hiperqueratose, acantose irregular, infiltrado linfocitário mononuclear com borramento da interface dermo epidérmica (H&E, x40).

eritematoso, psoríase entre outras, são importantes diagnósticos diferenciais. O líquen plano linear também segue as linhas de Blaschko, porém diferencia-se do estriado por ser pruriginoso, com lesões poligonais e apresentam estrias de Wickham^{1,8}. No caso relatado, embora as lesões fossem violáceas e lineares, esses achados estavam ausentes. Devido ao fato de geralmente ocorrer involução espontânea das lesões num período aproximado de até 12 meses e aos raros casos de recidiva, a conduta expectante pode ser uma opção. Porém, o uso de corticóide tópico e inibidores da calcineurina como o tacrolimus estão indicados para a diminuição do processo evolutivo⁹. Foi iniciado então tratamento tópico com tacrolimus 0,1% pomada, duas vezes ao dia, durante 4 semanas havendo uma melhora importante do quadro com diminuição do relevo e da dor das lesões, e aparecimento de hiperpigmentação residual

CONCLUSÃO

O caso apresentado tem características atípicas de líquen estriado que apesar de ser uma dermatose infrequente pode causar um impacto negativo psicossocial importante numa faixa etária em que a personalidade do indivíduo está em formação. Estes aspectos motivaram a escolha terapêutica do inibidor da calcineurina no caso em questão, que apresenta menor risco de efeitos adversos na pele em comparação com corticóides.

Existe escassez de publicação na literatura sobre achados dermatoscópicos nesta dermatose. Os pontos enegrecidos descritos no presente trabalho podem

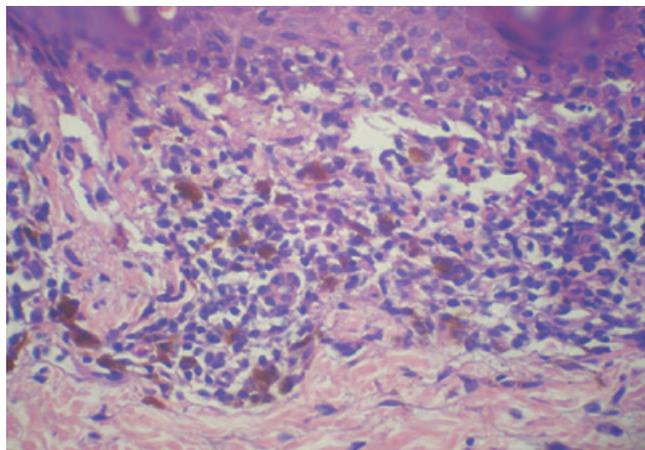


Fig 6 - Detalhe do borramento da interface dermo epidérmica por linfócitos, melanóforos e vacuolização da camada basal (H&E, x100).

ajudar na diferenciação de outras dermatoses que acometem a linha de Blaschko e que portanto são contempladas no diagnóstico diferencial desta doença. A dermatoscopia facilita ainda a percepção de áreas esbranquiçadas que podem demonstrar a fase involutiva da doença, ajudando no acompanhamento da resposta terapêutica.

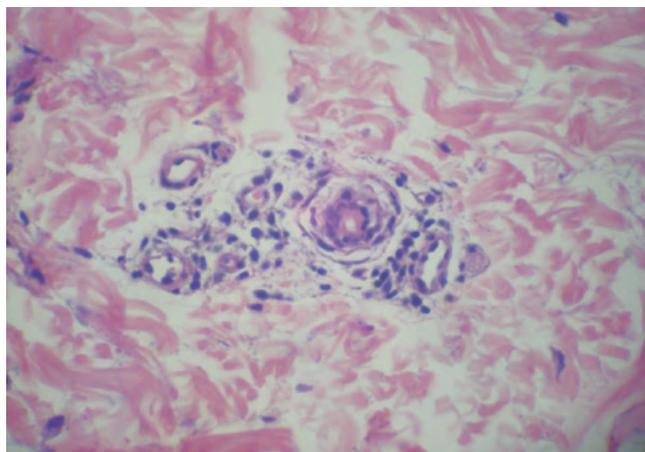


Fig 7 - Presença de infiltrado mononuclear na derme média ao redor de vénulas e estruturas anexiais (H&E, x40).

REFERÊNCIAS

1. Fogagnolo L, Barreto JA, Soares CT, Marinho FC, Nassif PW. Líquen estriado no adulto. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(1):142-5.

Dermatoscopia

2. Ramos C, Rodríguez S, Quijano E, Gutiérrez Z, Cortez-Franco F, Fuertes C, et al. Líquen estriado del adulto: experiencia en un servicio de Dermatología. *Dermatol Peru*. 2012; 22(1):16-20.
3. Kurokawa M, Kikuchi H, Ogata K, Setoyama M. Bilateral Lichen Striatus. *J Dermatol*. 2004; 31(2):129-32.
4. Segura P, Romero M, Gonzalvo P, Garcia S, Iglesias J, Juanes J. Lichen striatus in na adult following trauma with central nail plate involvement and its dermoscopy features. *IntJ Dermatol*. 2008, 47:324-5.
5. Shiohara T, Kano Y. Lichen planus and lichenoid dermatoses. In: Bologna J, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Spain: Mosby Elsevier; 2008. p.159-80.
6. E. Tavares, JA Dores, J Aranha. Líquen estriado no adulto. *Med. Cutan Iber Lat Am* 2013; 41(4):186-9.
7. Mobini N, Toussaint S, Kamino H. Non Infectious erythematous papular and squamous diseases. In: Elder DE, Elenitsas R, Johnson Jr BL, Murphy GF, editors. *Lever's Histopathology of the skin*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 179-214.
8. Rubio FA, Robayna G, Herranz P, Lucas R, Hernandez-Cano N, Contreras F, et al. Linear lichen planus and lichen striatus: is there an intermediate form between these Conditions? *Clin Exp Dermatol*. 1997; 22:61-2.
9. Kim J. Lichen Striatus Yale: Yale Medical Center; 2010.



Picato®

(mebutato de ingenol) gel
0.015%, 0.05%

O **NOVO** tratamento para a Queratose Actínica

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO. NOME DO MEDICAMENTO Picato® 150 microgramas/grama gel; Picato® 500 microgramas/grama gel COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA Picato® 150 microgramas/grama gel: Cada grama de gel contém 150 µg de mebutato de ingenol. Cada tubo contém 70 µg de mebutato de ingenol em 0,47 g de gel. **Picato® 500 microgramas/grama gel:** Cada grama de gel contém 500 µg de mebutato de ingenol. Cada tubo contém 235 µg de mebutato de ingenol em 0,47 g de gel. **FÓRMA FARMACÉUTICA** Gel. Gel límpido e incolor. **INFORMAÇÕES CLÍNICAS Indicações terapêuticas** O Picato® é indicado para o tratamento cutâneo de queratose actínica não-hiperqueratósica e não-hipertrofica, em adultos. **Posologia e modo de administração** **Posologia Picato® 150 microgramas/grama gel:** *Queratose actínica no rosto e couro cabeludo em adultos* Um tubo de Picato® 150 µg/g gel (contendo 70 µg de mebutato de ingenol) deverá ser aplicado uma vez por dia na área afetada durante 3 dias consecutivos. **Picato® 500 microgramas/grama gel:** *Queratose actínica no tronco e extremidades em adultos* Um tubo de Picato® 500 µg/g gel (contendo 235 µg de mebutato de ingenol) deverá ser aplicado uma vez por dia na área afetada durante 2 dias consecutivos. **População pediátrica** Não existe utilização relevante de Picato® na população pediátrica. **População geriátrica** Não é necessário ajuste de dose. **Modo de administração** O conteúdo de um tubo cobre uma área de tratamento de 25 cm² (ex. 5 cm x 5 cm). O conteúdo do tubo deverá ser aplicado numa área de tratamento de 25 cm². O tubo é de utilização única apenas e deverá ser eliminado após utilização. O gel do tubo deverá ser colocado na ponta do dedo e espalhado uniformemente em toda a área de tratamento, deixando-o secar durante 15 minutos. O conteúdo de um tubo deverá ser utilizado para uma área de tratamento de 25 cm². Apenas para utilização única. Para o tratamento do pescoço: Se mais de metade da área de tratamento estiver localizada na parte superior do pescoço, deverá ser utilizada a posologia para o rosto e couro cabeludo. Se mais de metade da área de tratamento estiver localizada na parte inferior do pescoço, deverá ser utilizada a posologia para o tronco e extremidades. Os doentes deverão ser instruídos no sentido de lavar as suas mãos com sabão e água, imediatamente após a aplicação de Picato®. No tratamento das mãos, apenas deverá ser lavada a ponta do dedo utilizada para aplicação do gel. Dever-se-á evitar lavar e tocar na área tratada durante um período de 6 horas após a aplicação de Picato®. Após este período, a área de tratamento poderá ser lavada com sabão neutro e água. O Picato® não deverá ser aplicado imediatamente após o duche ou no período de 2 horas antes de deitar. A área tratada não deverá ser coberta com pensos oclusivos após a aplicação de Picato®. O efeito terapêutico ótimo pode ser avaliado, aproximadamente, 8 semanas depois do tratamento. Se a área tratada demonstrar uma resposta incompleta no exame de seguimento, o tratamento deverá ser cuidadosamente reavaliado e reconsiderada a sua monitorização. Não estão disponíveis dados clínicos para mais do que um ciclo de tratamento de 2 ou 3 dias consecutivos. Não estão disponíveis dados clínicos para tratamentos de mais do que uma área. Não estão disponíveis dados clínicos para tratamento de doentes imunocomprometidos, no entanto não são esperados riscos sistémicos uma vez que o mebutato de ingenol não é absorvido sistemicamente. **Contraindicações** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **Advertências e precauções especiais de utilização** **Exposição ocular** O contacto com os olhos deverá ser evitado. Se ocorrer exposição acidental, os olhos deverão ser imediatamente lavados com grandes quantidades de água, devendo o doente procurar assistência médica o mais rapidamente possível. Deverão ser esperadas perturbações oculares, tais como dor ocular, edema da pálpebra e edema periorbital após exposição ocular acidental ao Picato®. **Respostas cutâneas locais** Após a aplicação cutânea de Picato®, deverão ser esperadas respostas cutâneas locais, tais como eritema, descamação e formação de crostas. As respostas cutâneas localizadas são transitórias e ocorrem tipicamente no espaço de 1 dia após o início do tratamento, apresentando um pico de intensidade até 1 semana após a conclusão do tratamento. As respostas cutâneas localizadas resolvem tipicamente no espaço de 2 semanas após o início do tratamento, quando as áreas tratadas são o rosto e couro cabeludo, e em 4 semanas após o início do tratamento, quando as áreas tratadas são o tronco e extremidades. O efeito do tratamento poderá não ser adequadamente avaliado até à resolução das respostas cutâneas locais. **Exposição solar** Têm sido realizados estudos para avaliar os efeitos da radiação UV na pele após aplicações únicas e múltiplas de mebutato de ingenol gel, 100 µg/g. O mebutato de ingenol gel não demonstrou qualquer potencial de fotoirritação ou fotoalergia. No entanto, devido à natureza da doença, a exposição excessiva à luz solar (incluindo lâmpadas solares e câmaras de bronzamento) deverá ser evitada ou minimizada. **Efeitos indesejáveis** **Resumo do perfil de segurança** As reações adversas mais frequentemente relatadas são respostas cutâneas locais incluindo eritema, descamação, formação de crostas, edema, vesiculação/pustulação e erosão/ulceração no local de aplicação do mebutato de ingenol gel. Após a aplicação de mebutato de ingenol, a maioria dos doentes (>95%) apresentou uma ou mais resposta(s) cutâneas locais. No tratamento do rosto e couro cabeludo foi relatada infeção no local de aplicação. A frequência das reações foi definida de acordo com a seguinte convenção: Muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100 a <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muito raras (<1/10.000) e desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis). **Rosto e couro cabeludo:** Muitos frequentes - Pústulas no local de aplicação, erosão no local de aplicação, vesículas no local de aplicação, edema no local de aplicação, estolização no local de aplicação, formação de crosta no local de aplicação, eritema no local de aplicação, dor no local de aplicação, incluindo queimadura no local de aplicação. Frequentes - Infeção no local de aplicação, cefaleia, edema da pálpebra, edema periorbital (o edema no local de aplicação no rosto ou couro cabeludo pode transitar para a área ocular), prurido no local de aplicação, irritação no local de aplicação. Pouco frequentes - Dor ocular, secreção no local de aplicação, parestesia no local de aplicação, úlcera no local de aplicação. **Tronco e extremidades:** Muitos frequentes - Pústulas no local de aplicação, erosão no local de aplicação, vesículas no local de aplicação, edema no local de aplicação, estolização no local de aplicação, formação de crosta no local de aplicação, eritema no local de aplicação. Frequentes - Dor no local de aplicação, incluindo queimadura no local de aplicação, prurido no local de aplicação, irritação no local de aplicação. Pouco frequentes - parestesia no local de aplicação, úlcera no local de aplicação, calor no local de aplicação. **TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO** LEO Pharma A/S, Industriparken 55 2750 Ballerup, Dinamarca **DATA DA REVISÃO DO TEXTO** 11/2013 **Medicamento sujeito a receita médica.** Comparticipado no escalão C (37%). Para mais informações deverá contactar o representante do Titular da AIM em Portugal: LEO Farmacêuticos, Lda. (Linha de Informação/Farmacovigilância - Telef: 217110760).

LEO®



DIAGNÓSTICO PELA DERMATOSCOPIA DE DOENÇA DE BOWEN EM PACIENTE HIV POSITIVO

Bárbara Agonio¹, Alex Panizza Jálkh¹, Maiko Ramos Maia², Laryssa Madeira de Araújo¹

¹Fundação de Medicina Tropical do Amazonas/Tropical Medicine Foundation, Dr. Heitor Vieira Dourado, Brasil

²Hospital Universitário Getúlio Vargas/University Hospital, Amazonas, Brasil

RESUMO – A doença de Bowen é uma forma de carcinoma espinocelular intraepidérmico. Acontece em qualquer parte da pele, porém as áreas fotoexpostas são as mais prevalentes. Pode estar associado a imunossupressão. Paciente masculino, 46 anos, com diagnóstico de SIDA, último CD4 de 55 células. Relata aparecimento de lesão em abdome, de evolução de seis meses. Ao exame, placa numular, eritematosa, não descamativa em região de flanco direito. As hipóteses diagnósticas foram de ceratose seborréica irritada, eczema numular ou melanoma amelanótico. À dermatoscopia, observou-se agrupamentos de vasos glomerulares e escamas brancas. Deste modo, levantou-se a hipótese de se tratar de doença de Bowen. A histopatologia foi compatível com doença de Bowen. A dermatoscopia é uma técnica não invasiva, que permite a visualização morfológica de estruturas não observadas a olho nu. Na DB, caracteriza-se por presença de estruturas vasculares (vasos glomerulares ou pontilhados) e escamas na superfície. Neste caso, a dermatoscopia foi essencial para repensar a hipótese diagnóstica inicial da lesão. Mesmo na lesão não-pigmentada, a dermatoscopia vêm se mostrando uma arma importante no exame clínico do paciente.

PALAVRAS-CHAVE – Dermatoscopia; Doença de Bowen; Infecção por HIV.

DERMOSCOPY FOR DIAGNOSIS OF BOWEN'S DISEASE IN HIV POSITIVE PATIENTS

ABSTRACT – Bowen's disease (BD) is a form of intraepidermal squamous carcinoma. It occurs in any part of the skin, however the sun-exposed areas are the most prevalent. It might be associated with immunosuppression. A male patient, 46 years-old, diagnosed with AIDS, 55 CD4 cells/mm³. He has reported onset of injury in abdomen, with evolution of six months. On examination, it was nummular plate, erythematous, scaly, in the right flank. The possible diagnoses were seborrheic keratosis irritation, nummular eczema or amelanotic melanoma. From the dermoscopy, it was observed clusters of glomerular blood vessels and white scales. Thus arose the possibility of Bowen's disease. Histopathology was compatible with BD. Dermatoscopy is a noninvasive technique that allows the visualization of morphological structures not visible to the naked eye. In the BD, it is characterized by the presence of vascular structures (glomerular or dotted vessels) and scales on the surface. In this case, dermoscopy was essential to rethink the initial diagnosis of the lesion. Even in non-pigmented lesions, dermoscopy have shown to be an important weapon in the clinical examination of the patient.

KEY WORDS – Bowen's Disease; Dermoscopy; HIV infections.

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.

Recebido/Received - Novembro/November 2014; Aceite/Accepted – Dezembro/December 2014

Dermatoscopia

Correspondência:

Dr.^a Bárbara Agonio

Fundação de Medicina Tropical do Amazonas Dr. Heitor Vieira Dourado

Brasil

E-mail: babiagonio@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A doença de Bowen (DB) é uma forma de carcinoma espinocelular intraepidérmico. Acontece em qualquer parte da pele, porém as áreas fotoexpostas são as mais prevalentes¹. Além da exposição à radiação ultravioleta, a exposição a arsênio também está associada², imunossupressão, radiação ionizante³ e pode estar associado com HPV tipo 16 e 33¹. A DB não costuma apresentar regressão espontânea. Deve ser diferenciada do líquen simples crônico, psoríase, e outras dermatoses papuloescamosas², ceratoses actínicas, ceratose seborréica irritada, eczema numular ou melanoma amelanótico³. A dermatoscopia pode ser usada para ajudar no diagnóstico da DB pigmentada ou não⁴. Mostraremos um caso de DB cujo diagnóstico só foi aventado após a dermatoscopia.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 46 anos, com diagnóstico de SIDA, realizando tratamento com terapia antirretroviral, sendo o último CD4 de 55 células/mm³. Vem à consulta no ambulatório de dermatologia por aparecimento



Fig 1 - Placa numular, eritematosa, não descamativa no flanco direito.

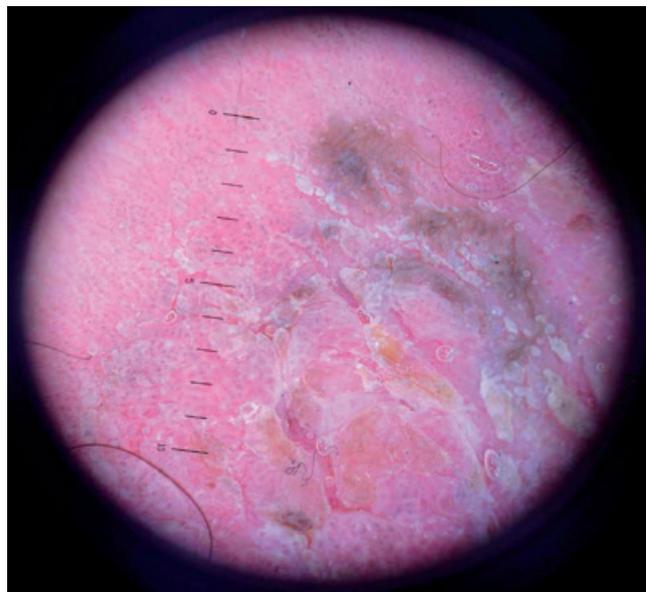


Fig 2 - Aspecto à dermatoscopia: agrupamentos de vasos glomerulares e escamas brancas.

de lesão em abdome, de evolução de seis meses. Relatava leve prurido local. Ao exame, tratava-se de uma placa numular, eritematosa, não descamativa em região de flanco direito (Fig. 1). As hipóteses diagnósticas pensadas foram de ceratose seborréica irritada, eczema numular ou melanoma amelanótico. Realizada a dermatoscopia, observou-se agrupamentos de vasos glomerulares e escamas brancas (Figs. 2 e 3). Deste modo, levantou-se a hipótese de doença de Bowen. Foi realizada biópsia incisional da lesão, e a histopatologia mostrou epiderme com células com núcleos pleomórficos, perda da polaridade e frequentes figuras de mitose, sem alteração da junção dermoepidérmica. Fechando o diagnóstico para doença de Bowen. Posteriormente, realizou-se a exérese completa da lesão.

DISCUSSÃO

A dermatoscopia é uma técnica não-invasiva, que permite a visualização morfológica de estruturas não observadas a olho nu⁵. Pode ser usada para auxiliar no

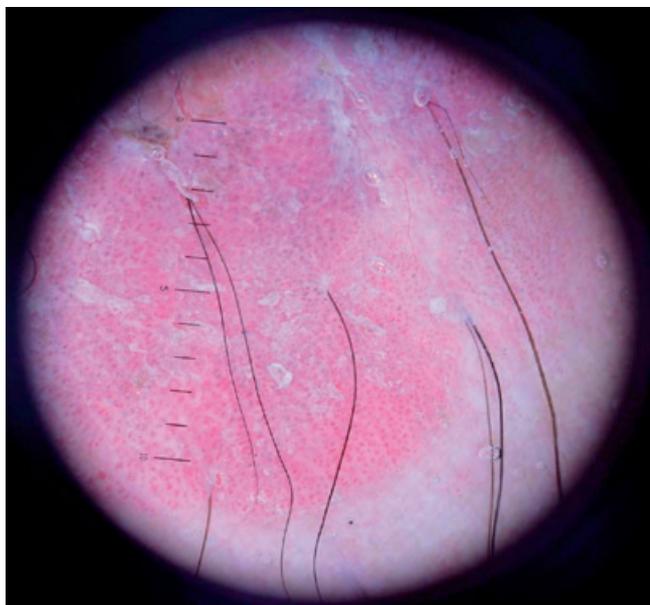


Fig 3 - Outro aspecto da lesão à dermatoscopia.

diagnóstico da DB pigmentada ou não⁴. Caracteriza-se por presença de estruturas vasculares (vasos glomerulares ou pontilhados) em 96% dos casos⁵ e escamas na superfície em 90% dos casos⁴. Essas alterações são características específicas da DB⁶ e foram observadas na lesão deste paciente.

Os vasos glomerulares representam uma variação dos vasos pontilhados, distribuídos em grupos, mimetizando o aparelho glomerular do rim⁷. Eles correspondem a capilares tortuosos e dilatados da papila dérmica, quando vistos na histopatologia⁷. O arranjo linear ou agrupado dos vasos glomerulares é uma pista específica da doença de Bowen². Os vasos pontilhados podem ser encontrados na psoríase, verrugas virais, acantoma de células claras. Esses vasos também são notados no melanoma amelanótico, porém o arranjo linear e a presença de queratina, pode ajudar a distinção entre eles².

As escamas são brancas ou amareladas e opacas, pode ter aparência queratósica, e cobre algumas áreas do tumor⁸. Pode existir também um halo brancacento em torno dos vasos: um sinal de queratinização⁹.

Neste caso, a dermatoscopia foi essencial para

repensar a hipótese diagnóstica inicial da lesão. Mesmo na lesão não-pigmentada, a dermatoscopia vêm se mostrando uma arma importante no exame clínico do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Kutlubay Z, Engin B, Zara T, Tüzün Y. Anogenital malignancies and premalignancies: Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013; 31:362-73.
2. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffi C. *Rook's. Textbook of Dermatology*. 8th ed. Oxford:Wiley-Blackwell;2010.
3. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D. *Fitzpatrick's. Dermatology in General Medicine*. 7th ed. Philadelphia: McGraw-Hill Medical; 2008.
4. Gencoglan G, Ozdemir F. Nonmelanoma Skin Cancer of the Head and Neck. *Clinical Evaluation and Histopathology*. *Facial Plast Surg Clin N Am*. 2012; 20: 423-35.
5. Mun JH, Kim SH, Jung DS, Ko HC, Kwon KS, Kim MB. Dermoscopic features of Bowen's disease in Asians. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24: 805-10.
6. Zalaudek I, Kreuzsch J, Giacomel J, Ferrar G, Cattricalà C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: A review of vascular structures seen with dermoscopy. Part II. Nonmelanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63: 377-86.
7. Zalaudek I, Argenziano G, Leinweber B, Citarella L, Hofmann-Wellenhof R, Malvehy J, et al. Dermoscopy of Bowen's disease. *Br J Dermatol*. 2004; 150: 1112-6.
8. Fargnoli MC, Kostaki D, Piccioni A, Micantonio T, Peris K. Dermoscopy in the diagnosis and management of non-melanoma skin cancers. *Eur J Dermatol*. 2012; 22(4): 456-63.
9. Cameron A, Rosendahl C, Tschandl P, Riedl E, Kittler H. Dermoscopy of pigmented Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62: 597-604.
10. Henquet, CJ. Anogenital malignancies and pre-malignancies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25: 885-95.

1^o FÓRUM IMUNOLOGIA JANSSEN

29 · 30 MAIO · 2015

Hotel Eurostars Oasis Plaza | Figueira da Foz

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo
2734-503 Barcarena | www.janssen.pt

Sociedade por quotas | Matriculada na Conservatória do Registo Comercial de Oeiras, sob n.º 10576
Capital Social €2.693.508,64 | N.º Contribuinte 500 189 412

Material elaborado em fevereiro de 2015 | PHPT/STE/0114/0002(1)b

DERMATITE DE CONTACTO ALÉRGICA A SOMBRA DE OLHOS

Catarina Araújo¹, Cristina Resende¹, Teresa Pereira², Celeste Brito³

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

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

³Chefe de Serviço, Directora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Head of Department of Dermatology and Venereology

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Braga, Sete Fontes – São Victor, Braga, Portugal

RESUMO – Introdução: A dermatite de pálpebras secundária à exposição a cosméticos é descrita na literatura entre 2.5% e 26%. A maquilhagem pigmentada pode conter alergénios metálicos, incluindo níquel, crómio e cobalto. **Caso clínico:** Doente do sexo feminino, 52 anos, cabeleireira, com antecedentes de atopia. Recorreu à consulta de Dermatologia com história de prurido, eritema e descamação das pálpebras com 7 meses de evolução. Na sua história médica passada foi referida dermatite do lóbulo da orelha aos brincos. Foi encaminhada à consulta de Alergologia Cutânea para realização de testes epicutâneos com a série básica do Grupo Português de Dermite de Contactos, série cosméticos, série cabeleireiro e os produtos pessoais da doente (em teste semiaberto). Foram observadas reacções positivas ao sulfato de níquel 5% em vaselina (+ + em D3) e valentina D kejal® (sombra de olhos cinzenta). **Conclusões:** Os cosméticos são uma potencial fonte sensibilizante da pele da face, especialmente em mulheres com atopia e alteração da barreira cutânea, o que favorece a penetração de alergénios. Isto permite que o níquel em baixas concentrações, mesmo que, como contaminante, desencadeie reacção palpebral.

PALAVRAS-CHAVE – Dermite: de contacto alérgica; Pálpebras; Sombra de olhos; Maquilhagem; Níquel.

ALLERGIC CONTACT DERMATITIS TO AN EYELID SHADOW

ABSTRACT – Introduction: The published percentage of patients with eyelid dermatitis from cosmetic exposure lies between 2.5% and 26%. Pigmented make-up may contain metal allergens, including nickel, chromium and cobalt. **Case report:** A 52-year-old atopic woman, hairdresser, with a 7-month history of itching, erythema and scaling of both eyelids. Her medical history revealed earlobe dermatitis in childhood. She was referred for patch-testing in our contact allergy department with baseline series from Portuguese Contact Dermatitis group (GPEDC), cosmetic and hairdresser series and the patient's own products in semi-open test. Positive reactions were observed to nickel sulphate 5% in petrolatum (+ + at D3) and valentina D kejal®, grey eye shadow (+ + at D3). **Conclusions:** Cosmetics are a potentially sensitizing source, on thin facial skin and especially for atopic woman, who have a damaged skin barrier that may favour penetration of allergens, allowing lower nickel concentrations, even as a contaminant, to trigger an eyelid reaction.

KEY WORDS – Allergic contact dermatitis; Eyelid; Shadow; Make-up; Nickel.

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.*

Correspondência:

Dr.^a 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

INTRODUCTION

The eyelid is one of the most sensitive areas of the body as the skin of the eyelid is extremely thin compared to facial skin and it is exposed to an extraordinary number of substances. Allergic contact dermatitis (ACD) of the eyelids is often an ectopic manifestation caused by cosmetics applied to the hair, face, scalp or fingernails and it is also particularly susceptible to ACD from airborne substances. Blepharitis can also result from direct application of cosmetics.

The published percentage of patients with eyelid dermatitis from cosmetic exposure lies between the extremes of 2.5%¹ and 26%² with fragrances and preservatives being the most common culprit sensitizing substances along with weak irritants. Pigmented make-up may contain metal allergens, including nickel, chromium and cobalt. They are potentially sensitizing sources, on thin facial skin and, especially for atopic woman, who have a damaged skin barrier that may favour penetration of allergens.

CASE REPORT

A 52-year-old atopic woman, hairdresser, with a 7-month history of itching, erythema and scaling of both eyelids (Fig. 1). Her medical history revealed earlobe dermatitis in childhood. She was referred for allergological study and patch-testing in our contact allergy department with baseline series from Portuguese Contact Dermatitis group (GPEDC), cosmetic and hairdresser series and the patient's own products in semi-open test. Allergens were applied to the upper back for 48 h using Finn Chambers in accordance with accepted concentrations and vehicles. The results were read at third and seventh day after placement of the patches. Positive reactions were observed to nickel sulphate 5% in petrolatum (++ at D3) and valentina D kejal[®], grey eye shadow (++) at D3). The remaining tested allergens were negative (Fig. 2). The



Fig 1 - Clinical picture after 7-month history of itching, erythema and scaling of both eyelids.

dermatitis improved when the patient stopped using the eye shadow.

DISCUSSION

Cosmetics represent an important source of sensitization, since they are used every day, mainly in woman. An association between nickel eyelid dermatitis and nickel in make-up products remains controversial.

Nickel is a chemical element found ubiquitously in the environment in numerous industrial and consumer products and is used with a high frequency worldwide. It is electrophilic, and so it has the ability to ionize and react with proteins, thus forming complexes that can be recognized by dendritic cells, which allows for sensitization to occur. Nickel allergy affects women 3 to 10 times more than men and is usually due to daily contact with jewellery and garments from non-occupational exposure. However, the number of women with relevant occupational exposure is increasing³.

Although no measurement of nickel in shadow eyelid had been performed, by atomic absorption spectroscopy⁴, the amount of nickel, in this patient, was



Fig 2 - Positive reactions were observed to nickel and valentina D kejal®, grey eye shadow, at day 3.

shown to be important. Metallic nickel and some of its salts are prohibited by the European Commission⁵ in cosmetic products, but their presence is permitted in very low quantities, defined as "impurities". Although it was not possible to obtain information from the producer, nickel was probably present as a contaminant.

Eyebrow pencil⁶, mascara⁷, eye shadow⁸, foundation products⁹, toy make-up⁴ and instruments, such as an eyelash curler¹⁰ and powders are the most commonly reported cases with allergic contact dermatitis caused by nickel in make-up products.

It is described that powdery make-up (eye shadow) had the highest levels of metals and creamy make-up (lip gloss and lipsticks) the lowest⁴. By the other hand, a recent cross-sectional general population study, found no association between having nickel allergy and cosmetic dermatitis caused by mascara or eye shadow. Allergen sources of clinical relevance in eye shadow were fragrance mix I, *myroxylon pereirae* and thimerosal¹¹. In other study designed to investigate whether nickel sensitized individuals react to make-up products containing pigments with nickel as an impurity, none of the nickel-sensitive individuals reacted to the test products¹². However, in this study¹¹, patients were exposed to mineral make-up and this fact may take in account for a lower level of nickel impurities in modern make-up.

Interestingly our patient developed allergic contact dermatitis present in shadow eyelid demonstrating the importance of the cosmetics when eyelid dermatitis is assessed and that nickel may be present in other sources of exposure of metallic objects. Our case did not assess bio-available nickel concentrations, the clinical relevance of nickel concentration in eye shadows could not be determined with certainty. However, the thin stratun corneum on the eyelids, exposure to sweat

(resulting in occlusion and release free nickel ions that act as haptens) and an atopic damaged skin barrier (that may favour nickel skin absorption), allow lower nickel concentrations, same as a contaminant, to trigger a eyelid reaction.

CONCLUSIONS

Cosmetics are a potentially sensitizing source, on thin facial skin and especially for atopic woman, who have a damaged skin barrier that may favor penetration of allergens, allowing lower nickel concentrations, same as a contaminant, to trigger an eyelid reaction.

REFERÊNCIAS

1. Borrie P. Eczema of the eyelids. Br J Ophthalmol 1956; 40:742-50.
2. Kaalund-Jorgensen O. Eczema periorcular (dermatitis of the eyelids) Acta Derm Venereol 1951; 31:83-90.
3. Andersen KE, White IR, Goossens A. Allergens from the standard series. In: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin JP, editors. Contact dermatitis, 4th ed. New York. Springer; 2006. p. 455.
4. Corazza M, Baldo F, Pagnoni A et al. Measurement of nickel, cobalt and chromium in toy make-up by atomic absorption spectroscopy. Acta Derm Venereol. 2009; 89(2):130-3.
5. European Commission Regulation no. 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products: annex II: 1093.



GPDEC

6. Travassos AR, Bruze M, Dahlin J et al. Allergic contact dermatitis caused by nickel in a green eye pencil. *Contact Dermatitis* 2011; 65:302-9.
7. Karlberg AT, Liden C, Ehrin E. Colophony in mascara as a cause of eyelid dermatitis. *Chemical analyses and patch testing. Acta Derm Venereol* 1991; 71:445-7.
8. Goh CL, Ng SK, Kwok SF. Allergic contact dermatitis from nickel in eyeshadow. *Contact Dermatitis* 1989; 20:380-1.
9. Foulds I S. Facial eczema due to colour pigments in foundationmakeup in nickel-sensitive patients. *Contact Dermatitis* 2006; 55 (Suppl. 1):11.
10. Henke U, Boehncke W. Eyelid dermatitis caused by an eyelash former. *Contact Dermatitis* 2005:532-7.
11. Thyssen JP, Linneberg A, Menne T et al. No association between nickel allergy and reporting cosmetic dermatitis from mascara or eye shadow: a cross-sectional general population study. *J Eur Acad DermatolVenereol* 2010; 24:722-5.
12. Loden M, Nilsson G, Parvardeh M et al. No skin reactions to mineral powders in nickel-sensitive subjects. *Contact Dermatitis* 2012; 66:210-4.

ECZEMA DE CONTACTO ALÉRGICO A ARTROPLASTIAS – UMA RARIDADE OU UMA ENTIDADE SUBDIAGNOSTICADA?

Cristina Resende¹, R. Santos¹, T. Pereira², C. Araújo¹, N. Tavares³, C. Brito⁴

¹Interno de Dermatologia e Venereologia /Resident, Dermatology and Venereology.

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Braga

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/ Consultant Dermatology and Venereology

Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital de Braga

³Assistente Hospitalar de Ortopedia/ Consultant Orthopedics. Serviço de Ortopedia do Hospital de Braga

⁴Chefe de Serviço, Diretora do Serviço de Dermatologia e Venereologia, Consultant Chief, Head of Department of Dermatology and Venereology

Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital de Braga, Portugal

RESUMO – Introdução: O eczema de contacto alérgico aos constituintes das próteses ocorre em 1-5% dos doentes e pode ser a causa de falência das artroplastias. Os metais sensibilizantes mais comuns são o níquel, o cobalto e o cromo. **Métodos:** Estudo retrospectivo dos doentes com artroplastias, submetidos a testes epicutâneos nos últimos 2 anos, com suspeita clínica de eczema de contacto alérgico. Efectuaram-se testes com a bateria padrão do Grupo Português de Estudo das Dermites de Contacto e as baterias complementares de metais, acrilatos/metacrilatos e antibióticos tópicos. **Resultados:** Foram testados 14 doentes: 10 submetidos a artroplastias do joelho, 3 da anca e 1 do tornozelo. A média de idades foi de 61,6 anos, sendo que 12 eram do sexo feminino. Todos os doentes apresentavam limitação funcional das articulações. A sintomatologia apareceu em média 14,4 meses após a cirurgia. Nove doentes obtiveram positividade ao níquel, 5 ao cobalto, 1 ao cromo, 1 à gentamicina e neomicina. Nesses casos, optou-se pela cirurgia de revisão com substituição por componentes em oxiníum e/ou titânio, com melhoria dos sinais inflamatórios. **Discussão:** Esta revisão mostrou a importância da realização de testes epicutâneos nos doentes com sinais clínicos de falência das artroplastias. Observou-se melhoria das queixas e dos sinais inflamatórios em todos os doentes com sensibilização aos constituintes das artroplastias após a sua substituição. Permanece controverso se os doentes com suspeita de eczema de contacto alérgico a artroplastias deverão ser testados apenas com os seus constituintes ou com uma bateria alargada de alérgenos.

PALAVRAS-CHAVE – Artroplastia de substituição; Dermite alérgica de contacto; Testes epicutâneos.

ALLERGIC CONTACT DERMATITIS TO ARTHROPLASTIES - A RARITY OR A SUBDIAGNOSED ENTITY?

ABSTRACT – Introduction: Allergic contact dermatitis to the constituents of the prosthesis occurs in 5% of patients and may be the etiology of the failure of arthroplasty. The most common sensitizer's metals are nickel, cobalt and chromium. The components of the cement have also been implicated as allergens. **Methods:** A retrospective study of patients with arthroplasties, who performed patch tests, after suspicion of allergic contact dermatitis in the last 2 years was done. We carried out tests with the standard battery of the Portuguese Group for the Study of Contact dermatitis and supplemental batteries, including metals, acrylates/methacrylates and topical antibiotics. **Results:** Fourteen patients were included: 10 underwent knee arthroplasty, 3 hip arthroplasty and 1 ankle arthroplasty. Patients had limited function of joints. The mean age of patients observed was 61.6 years and 12 patients were females and 2 males. The symptoms appeared on average 14.4 months after surgery. Nine patients had positive reactions to nickel, 5 to cobalt, 1 to chromium, 1 to gentamicin and neomycin. In these cases we opted for placing the prosthesis revision with oxiníum

and/or titanium, with improvement of symptomatology. **Discussion and conclusions:** This review showed the importance of performing patch tests in patients with clinical signs of failure of arthroplasty, since patients with sensitization to its constituent improved with the replacement of prosthesis.

KEY WORDS – Arthroplasty, replacement; Dermatitis, allergic contact; 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 - Dezembro/December 2014; Aceite/Accepted – Janeiro/January 2015

Correspondência:

Dr.^a Cristina Resende

Serviço de Dermatovenereologia
Hospital de Braga
Sete Fontes – São Victor
4710-243 Braga, Portugal
E-mail: cristinapresende@gmail.com

INTRODUÇÃO

A utilização de próteses de substituição articular nos países ocidentais tem aumentado nos últimos anos com o envelhecimento da população^{1,2}. Actualmente, dermatologistas e ortopedistas questionam frequentemente se o desenvolvimento de eczema de contacto alérgico (ECA) aos constituintes das próteses pode ser um fator explicativo de falência das artroplastias, a par de problemas mecânicos e infecciosos^{3,4}.

A hipersensibilidade aos componentes metálicos do material implantado é um efeito secundário possível, embora seja difícil de precisar a sua frequência^{4,5}. No passado esta situação era considerada rara (<1%), mas atualmente alguns estudos demonstram que pode chegar aos 5%^{1,2,4}.

As próteses da anca são constituídas por um “back metal”, com participação de vários tipos de metal; a cabeça da prótese pode ser de metal ou de cerâmica; o acetábulo pode ser constituído por metal (actualmente raro), polietileno ou cerâmica^{1,3,4}. A haste das próteses é sempre de metal. As próteses da anca geralmente são não cimentadas^{1,3}.

As próteses do joelho possuem dois componentes (femoral e tibial), constituídos por metal, um “insert”

articular e “rótula” constituída por polietileno e são geralmente cimentadas^{3,4}.

As reacções cutâneas em doentes com artroplastia do joelho são mais frequentes que nas artroplastias da anca^{1,2}. As causas para esta diferença são multifactoriais e podem ser explicadas não só pelos constituintes das próteses, mas sobretudo por factores físicos, biológicos e biomecânicos da articulação, que influenciam a libertação de iões metálicos^{1,2}.

As próteses podem conter vários metais, nomeadamente níquel, cromo, cobalto, titânio, vanádio, alumínio, molibdénio, manganésio e nióbio¹. Os metais sensibilizantes mais comuns são o níquel, o cobalto e o cromo⁴. As respostas de hipersensibilidade ao titânio e vanádio têm sido raramente descritas⁴.

As próteses originais, de primeira geração (metal-metal) desenvolvidas entre 1960 e 1970 foram associadas a sensibilidade ao cobalto, níquel e cromo, bem como a libertação de iões metálicos para o sangue (28-46%)³. Nos doentes com falência das artroplastias é muitas vezes necessário fazer uma revisão cirúrgica, com substituição por uma prótese com uma constituição diferente¹.

As próteses metal-plástico foram usadas de forma crescente de 1970 a 1990 e têm menor risco de

induzir sensibilização a metais, uma vez que libertam grandes partículas de polietileno, que impedem a formação de complexos proteína-polímero⁵. As próteses metal-plástico não parecem induzir alergia a metais, mas as partículas de polipropileno podem produzir uma reação de corpo estranho no osso, com consequente insuficiência da articulação³. Contudo, estas próteses podem levar a reabsorção óssea peri-prótesica, que condiciona a perda da prótese¹. Actualmente, nas próteses metal-plástico, utiliza-se polietileno “altamente reticulado”, que é mais denso e liberta menos partículas^{2,3}.

O reconhecimento da capacidade de partículas do plástico das próteses plástico-metal produzirem uma reação de corpo estranho nos tecidos à volta das articulações, levou ao desenvolvimento de novos tipos de próteses metal-metal na última década⁴. Estas próteses estão a ser usadas pelos cirurgiões ortopédicos em doentes mais novos que a média habitual e que podem requerer mais cirurgias no futuro^{3,5}. No entanto, têm sido levantadas questões da sensibilidade aos metais e insuficiência da prótese, bem como o papel que isto pode ter no desenvolvimento de complicações como os “pseudotumores”⁴⁻⁶.

Para além dos metais, os componentes do cimento ósseo têm sido implicados como potenciais alergénios¹. O cimento contém iniciadores e estabilizadores de polimerização, antibióticos e acrilatos, que se degradam em pequenas partículas de metacrilatos¹. A maioria do cimento ortopédico é constituída por metil metacrilato; N,N-dimetil-p-toluidina e peróxido de benzoilo⁵. Regra geral, são adicionados antibióticos ao cimento, mais frequentemente a gentamicina⁵.

Este trabalho teve como objectivo avaliar a sintomatologia e relacioná-la com os testes epicutâneos e bem como avaliar o impacto da realização dos testes epicutâneos no prognóstico dos doentes com sinais clínicos de falência de artroplastias.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi efectuado um estudo retrospectivo dos doentes com artroplastias, com suspeita clínica de ECA, submetidos a testes epicutâneos nos últimos 2 anos (2012 e 2013).

Todos os doentes efectuaram testes epicutâneos com a bateria padrão do Grupo Português de Estudo das Dermites de Contacto e com as baterias complementares de metais, acrilatos/metacrilatos e antibióticos tópicos.

RESULTADOS

No total, foram observados 14 doentes na consulta de Alergologia cutânea, referenciados pela consulta de Ortopedia para exclusão de ECA a constituintes das próteses. Dos doentes estudados, 10 tinham sido submetidos a artroplastias do joelho, 3 da anca e 1 do tornozelo. A média de idades dos doentes foi de 61,6 anos; 12 doentes eram do sexo feminino e 2 do sexo masculino. Ao exame objectivo, todos os doentes apresentavam eritema, calor e edema periarticular, 5 doentes apresentavam exantema à distância e todos os doentes referiam limitação funcional das neoarticulações. A sintomatologia apareceu em média 14,4 meses após a cirurgia.

Nove doentes obtiveram positividade ao níquel, 5 ao cobalto, 1 ao crómio, 1 à gentamicina e neomicina. Nesses casos, optou-se pela cirurgia de revisão com substituição por componentes em oxiníum e/ou titânio, com melhoria clínica e dos sinais inflamatórios em todos os doentes no pós-operatório imediato.

As Figs. 1 e 2 mostram dois exemplos da consulta de doentes que desenvolveram ECA a artroplastias



Fig 1 - Lesões de eczema no tornozelo direito, 5 meses após a colocação da prótese; B: Leitura dos testes epicutâneos às 72 horas.



Fig 2 - Edema e rubor do joelho direito, 1 mês após a colocação da prótese; B: Leitura dos testes epicutâneos às 72 horas.

primárias e que tiveram melhoria da sintomatologia após cirurgia de revisão com substituição por componentes em oxiníum e/ou titânio.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os testes epicutâneos são o método de eleição para diagnosticar o ECA². Uma limitação adicional para estabelecer o papel da sensibilização às próteses ortopédicas é a paucidade de estudos clínicos que mostrem uma clara conexão entre sensibilização aos metais e a funcionalidade da artroplastia².

No nosso estudo, os testes epicutâneos mostraram positividade com relevância actual aos metais, o que motivou a manutenção de próteses cimentadas. A relevância do metil metacrilato como causa de alergia em

doentes com próteses não está bem definida na literatura, apesar de ser um alergénio bem conhecido nos trabalhadores da indústria ortopédica e dentária⁵.

Dos 14 doentes incluídos no nosso estudo, apenas 2 doentes eram do sexo masculino. O número elevado de mulheres pode estar relacionado com o facto da sensibilização aos metais ser superior no sexo feminino.

Esta revisão mostrou a importância da realização de testes epicutâneos nos doentes com sinais clínicos de falência das artroplastias, uma vez que os doentes com sensibilização aos seus constituintes tiveram melhoria das queixas com a sua substituição.

Permanece controverso se os testes epicutâneos devem incluir apenas os componentes das próteses implicadas ou baterias mais alargadas de alergénios⁷. Uma vez que os doentes com insuficiência das artroplastias primárias incluídos no nosso estudo beneficiaram com a substituição da prótese para oxiníum/titânio, é pertinente questionar se se justificará submeter todos os doentes a testes epicutâneos antes da realização da artroplastia primária, com o objectivo de seleccionar a prótese mais adequada, mesmo correndo o risco de sensibilização cutânea⁷.

REFERÊNCIAS

1. Henrique M. Reacções alérgicas a implantes ortopédicos. Bol Inform GPEDC. SPDV. 2012; 70: 7-12.
2. Granchi D, Cenni E, Tigani D, Trisolino G, Baldini N, Giunti A. Sensitivity to implant materials in patients with total knee arthroplasties. Biomaterials. 2008;29(10):1494-500.
3. Gawkrödger DJ. Metal sensitivities and orthopaedic implants revisited: the potential for metal allergy with the new metal-on-metal joint prostheses. Br J Dermatol. 2003; 148(6):1089-93.
4. Cousen PJ, Gawkrödger DJ. Metal allergy and second-generation metal-on-metal arthroplasties. Contact Dermatitis. 2012; 66(2):55-62.
5. Basko-Plluska JL, Thyssen JP, Schalock PC. Cutaneous and systemic hypersensitivity reactions to metallic implants. Dermatitis. 2011; 22(2):65-79.
6. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. J Bone Joint Surg Am. 2001; 83:428-36.
7. Sckalock PC, Menné T, Johansen JD, Taylor JS, Maibach HI, Lidén C, et al. Hypersensitivity reactions to metallic implants-diagnostic algorithm and suggested patch test series for clinical use. Contact Dermatitis, 2012; 66 (1): 4-19.

PIGMENTAÇÃO MELANOCÍTICA EM CICATRIZES DE EXCIÇÃO DE MELANOMA MALIGNO - A PROPÓSITO DE TRÊS CASOS CLÍNICOS

Cristina Resende¹, Goreti Catorze², Cristina Claro³, Isabel Viana⁴

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

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant Dermatology and Venereology, Hospital Egas Moniz, Lisboa, Portugal

³Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant Dermatology and Venereology, Hospital Egas Moniz, Lisboa, Portugal

⁴Directora do Serviço de Dermatologia e Venereologia, Head of Department of Dermatology and Venereology, Hospital Egas Moniz, Lisboa, Portugal

RESUMO – Introdução: O aparecimento de lesões pigmentadas em cicatrizes de excisão de melanoma maligno preocupa os dermatologistas/dermatopatologistas, porque são confrontados com a possibilidade de persistência/recidiva de melanoma maligno. **Casos clínicos:** Apresentam-se três doentes com pigmentação nas cicatrizes de excisão de melanoma maligno e discutem-se os aspectos clínicos e histológicos desta situação, sendo que em dois casos observaram-se manchas semelhantes a lêntigos e no outro caso, uma mancha mais ou menos linear, perpendicular à cicatriz. Histologicamente observaram-se três padrões diferentes: hiperplasia lentiginosa da epiderme, hiperplasia lentiginosa de melanócitos e melanoma maligno *in situ*. **Discussão:** Existem três tipos de pigmentação, que podem surgir nas cicatrizes de excisão do melanoma: lesões tipo lêntigo, estrias pigmentadas e pigmentação difusa. Histologicamente estão descritos três padrões: hiperplasia lentiginosa da epiderme, hiperplasia lentiginosa de melanócitos e persistência/recidiva do melanoma maligno. A cicatriz parece ser responsável pela pigmentação, por um processo de indução, actuando sobre os melanócitos da epiderme.

PALAVRAS-CHAVE – Melanoma; Neoplasias da pele; Cicatriz.

MELANOTIC PIGMENTATION IN EXCISION SCARS OF MALIGNANT MELANOMA - THREE CASE REPORTS

ABSTRACT – Introduction: The appearance of pigmented lesions in scars of malignant melanoma is a finding that worries dermatologists/dermatopathologists, because they are faced with the possibility of persistence/recurrence of malignant melanoma. **Case reports:** We present three cases of patients with melanocytic pigmentation in scars of malignant melanoma and discuss the clinical and histological aspects of these. In all cases, we observed macules similar to lentigo spots, but histologically we observed three different patterns: lentiginous epidermal hyperplasia, lentiginous hyperplasia of melanocytes and malignant melanoma *in situ*. **Discussion:** There are three types of pigmentation, which may arise in the scar of malignant melanoma: lentigo type lesions, pigmented streaks and diffuse pigmentation. Histologically, three patterns of melanocytic pigmentation in scars of malignant melanoma, are described: lentiginous epidermal hyperplasia, lentiginous hyperplasia of melanocytes and persistence/recurrence of malignant melanoma. The scar appears to be responsible for pigmentation by a process of induction acting on epidermal melanocytes.

KEY-WORDS – Skin neoplasms; Melanoma; Cicatrix.

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 - Dezembro/December 2014; Aceite/Accepted – Janeiro/January 2015

Correspondência:

Dr.^a Cristina Resende

Serviço de Dermatovenereologia

Hospital de Braga

Sete Fontes – São Victor

4710-243 Braga, Portugal

E-mail: cristinapresende@gmail.com

INTRODUÇÃO

O aparecimento de lesões pigmentadas em cicatrizes cirúrgicas de melanoma maligno (MM) é um achado que preocupa os dermatologistas e os dermatopatologistas, porque são confrontados com a possibilidade de persistência/recidiva de MM¹⁻³. Existem dificuldades em interpretar os padrões histológicos quando a cicatriz do MM é reexcisada, pois o processo cicatricial prévio dificulta a observação e interpretação histológica^{1,2}. Apesar disso, há poucos casos descritos na literatura de pigmentação melanocítica em cicatrizes de exérese de MM^{1,4}.

Os autores apresentam três doentes com pigmentação nas cicatrizes de excisão de MM e caracterizam os padrões clínicos de pigmentação da cicatriz, bem como os achados histológicos das lesões pigmentadas.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Doente do sexo feminino, 55 anos de idade, submetida a exérese de MM de extensão superficial, nível III de Clark, com 0,65 mm de espessura, localizado



Fig 1 - Mancha acastanhada sobre cicatriz de MM, localizada na coxa direita.

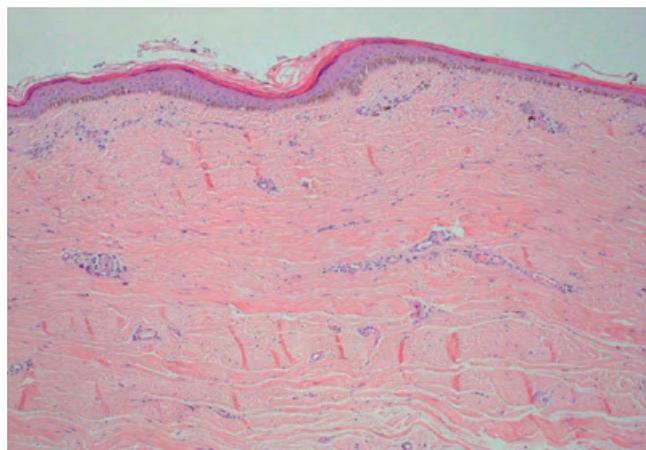


Fig 2 - Hiperplasia lentiginosa de melanócitos sobre cicatriz (H&E).

Caso Clínico

na coxa direita, há 4 anos, tendo feito alargamento da cicatriz, sem persistência de lesão melanocítica. Quatro anos depois, observou-se aparecimento de mancha acastanhada, de limites irregulares, clinicamente sugestiva de lêntigo, sobre a cicatriz (Fig. 1). A biópsia excisional da lesão revelou aspectos de hiperpigmentação da camada basal e proliferação lentiginosa de melanócitos sobre a cicatriz, tendo a exérese sido total (Fig. 2). A doente mantém *follow-up* na consulta de Dermatologia sem sinais de recorrência da lesão, desde há 6 meses.

Caso 2

Doente do sexo feminino, 64 anos, submetida a exérese de MM do dorso, nível II de Clark, com 0,3 mm de espessura, tendo sido feito o alargamento das margens da cicatriz, sem persistência de lesão melanocítica. Doze anos depois, observou-se sobre a cicatriz,

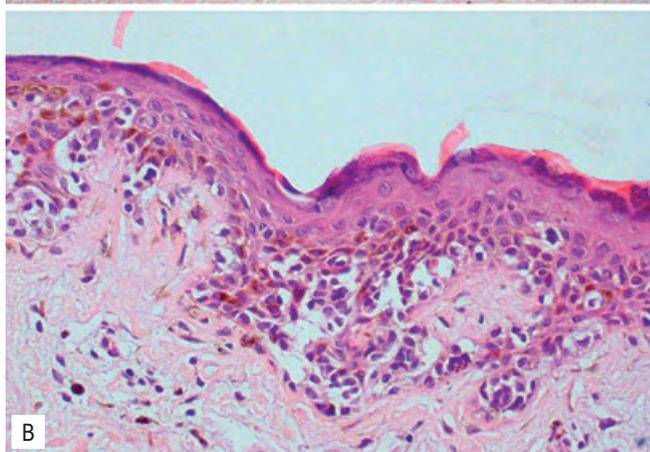
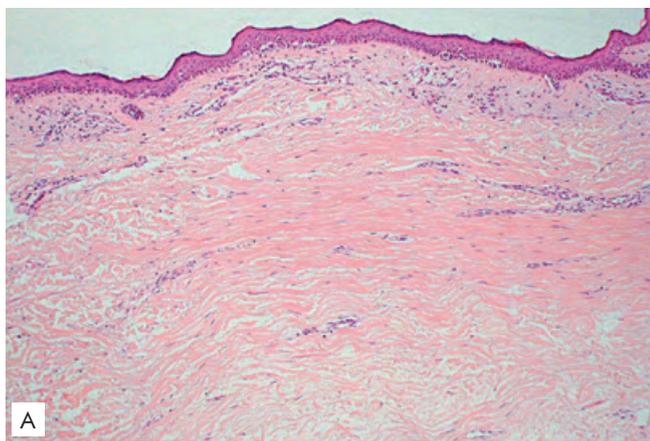


Fig 3 - Melanócitos pleomórficos, com migração de células isoladas na epiderme (H&E). A - Sobre a cicatriz. B - Fora da cicatriz.

o aparecimento de mancha acastanhada, de limites irregulares, clinicamente sugestiva de lêntigo. A biópsia excisional da lesão revelou proliferação melanocítica intra-epidérmica, constituída por melanócitos de grandes dimensões, com pleomorfismo, com migração de células isoladas, estendendo-se para a área fora da cicatriz. Estes aspectos favorecem MM *in situ* (Fig. 3). A doente mantém *follow-up* na consulta de Dermatologia, desde há 12 meses, sem sinais de recorrência.

Caso 3

Doente do sexo feminino, 71 anos, submetida a exérese de MM *in situ*, localizado na região cervical, tendo feito alargamento das margens cirúrgicas, sendo que a histologia revelou cicatriz, sem persistência de lesão melanocítica. Observou-se 1 ano depois, o aparecimento de mancha acastanhada, mais ou menos linear, perpendicular à cicatriz (Fig. 4). A bióp-



Fig 4 - Mancha acastanhada sobre cicatriz localizada na região cervical.

sia excisional da lesão revelou proliferação intra-epidérmica, de melanócitos atípicos, formando ninhos confluentes, com migração transepidérmica, estendendo-se para a área fora da cicatriz. Estes aspectos favorecem MM *in situ* (Fig. 5). A doente mantém *follow-up*, há 2 meses na consulta de Dermatologia, sem sinais de recidiva.

DISCUSSÃO

O aparecimento de pigmentação na cicatriz do MM é motivo de preocupação para os dermatologistas e

Caso Clínico

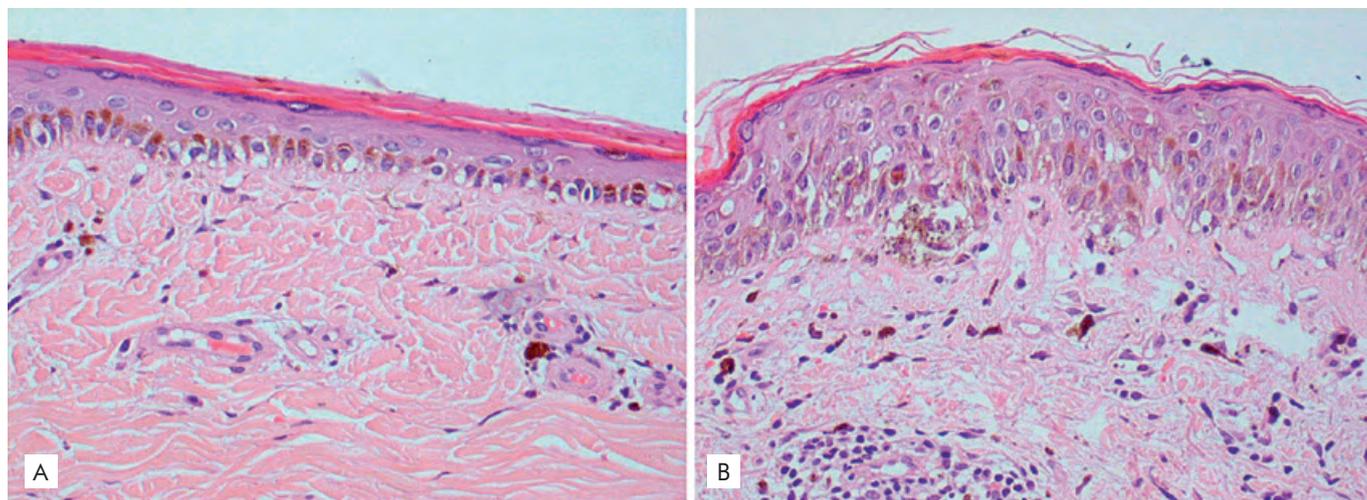


Fig 5 - Melanócitos com pleomorfismo, que se dispõem irregularmente ao longo da basal, com migração de células isoladas (H&E). **A** - Sobre a cicatriz. **B** - Fora da cicatriz.

dermatopatologistas; os dermatologistas, porque são confrontados com uma cicatriz de MM mostrando algum grau de pigmentação e para os dermatopatologistas, porque recebem uma biópsia de uma lesão pigmentada localizada na cicatriz com a hipótese na reaquisição de recorrência de MM sobre a cicatriz^{1,4}.

A pigmentação nas cicatrizes de MM é diferente da pigmentação que se desenvolve após exérese parcial de um nevo melanocítico benigno, embora ocasionalmente possam ter aspectos histopatológicos semelhantes^{1,2}. Designa-se "pseudomelanoma" ou nevo recorrente, um nevo melanocítico que recidiva depois de uma excisão cirúrgica parcial, devido à semelhança histológica com MM que pode apresentar: caracteristicamente consiste em proliferação melanocítica juncional irregular, de melanócitos atípicos sobre área de cicatriz e abaixo desta, presença de nevo residual¹. O contexto no qual as lesões pigmentadas se desenvolvem é completamente diferente, sendo que no caso dos nevos melanocíticos, resulta de uma excisão incompleta, frequentemente por *shaving* e a pigmentação nas cicatrizes de MM ocorre após exérese alargada, incluindo pele adjacente normal, até à fáscia muscular em profundidade^{1,2}. Do ponto de vista clínico é ainda de notar que quanto maior o tempo decorrido entre a exérese inicial e a recidiva maior a probabilidade de se tratar de MM.

Histologicamente, estão descritos três padrões de pigmentação melanocítica nas cicatrizes de excisão de MM: hiperplasia lentiginosa da epiderme, tipo lênigo solar, com um número normal ou moderadamente

aumentado de melanócitos, hiperplasia lentiginosa de melanócitos em grau variável e MM (persistência/recidiva)^{1,2}. (Tabela 1-3) As duas primeiras ocorrem sobre a área da cicatriz, enquanto a última se estende para fora da cicatriz⁵. A cicatriz em si, independentemente do tumor excisado parece ser responsável pela pigmentação, existindo um processo de indução do tecido da cicatriz sobre os melanócitos da epiderme⁶. O processo tem semelhanças com o observado na epiderme em certos tumores dérmicos, como os dermatofibromas, onde um processo de indução do estroma fibroblástico actuando na epiderme tem sido proposto como causa da hiperplasia da epiderme, característica destes tumores⁶.

Tabela 1 - Hiperplasia lentiginosa da epiderme.

Cristas da epiderme alongadas

Hiperpigmentação da camada basal da epiderme

Número de melanócitos normal ou moderadamente aumentado

Adaptada de Duve S², et al, 1996

O termo MM recorrente tem sido usado para descrever duas condições muito diferentes do ponto de vista clínico e patológico⁵. A primeira situação é o MM que reaparece depois de excisão incompleta de MM primário; a segunda situação que ocorre após excisão completa de MM, é a presença de metástases, quer locais, quer à distância⁵. A revisão das lâminas anteriores é sempre crucial para o diagnóstico correcto. A presença de metástase local pode ocorrer perto ou

Tabela 2 - Hiperplasia melanocítica.

HIPERPLASIA MELANOCÍTICA LIGEIRA	HIPERPLASIA MELANOCÍTICA SEVERA
Número de melanócitos ligeiramente aumentado	Número de melanócitos moderada a severamente aumentado
Melanócitos localizados sempre na camada basal	Alguns melanócitos localizados suprabasalmente
Melanócitos equidistantes uns dos outros	Melanócitos na porção proximal dos anexos

Adaptada de Duve S², et al, 1996

na cicatriz resultante da exérese total do MM primitivo devido à disseminação hemolinfática do MM para o tecido circundante, antes da exérese cirúrgica e tem um significado prognóstico diferente da primeira situação, podendo significar o início de metastização à distância⁶. Do ponto de vista histológico, geralmente a recidiva duma lesão incompletamente excisada tem características de MM *in situ* ou MM fino, enquanto que a metastização local ou à distância tem o padrão clássico de grandes nódulos na derme ou hipoderme⁵.

Tabela 3 - MM persistência/ recidiva.

Hiperplasia dos melanócitos ultrapassa a área de cicatriz
Melanócitos não estão restritos à camada basal da epiderme, podendo apresentar disseminação pagetóide
Melanocitos pleomórficos.

Adaptada de Duve S², et al, 1996

Nos dois casos apresentados com características de MM *in situ*, as lesões surgiram após exérese completa da lesão prévia, o que levanta a questão de se tratar de recidiva/metástase local, ficando por explicar no caso nº 3, como um MM *in situ* completamente excisado teve oportunidade de disseminação; uma hipótese a considerar é a de a lesão inicial não ser

realmente *in situ* ou ter sofrido regressão não detectada no exame inicial.

REFERÊNCIAS

1. Botella-Estrada R, Sanmartín O, Sevilla A, Escudero A, Guillén C. Melanotic pigmentation in excision scars of melanocytic and non-melanocytic skin tumors. *J Cutan Pathol.* 1999; 26(3):137-44.
2. Duve S, Schmoeckel C, Burgdorf WH. Melanocytic hyperplasia in scars. A histopathological investigation of 722 cases. *Am J Dermatopathol.* 1996;18(3):236-40.
3. Ho VC, Sober AJ. Pigmented streaks in melanoma scars. *J Dermatol Surg Oncol.* 1990;16(7):663-6.
4. Botella-Estrada R, Nagore E, Sopena J, Cremades A, Alfaro A, Sanmartín O, et al. Clinical, dermoscopy and histological correlation study of melanotic pigmentations in excision scars of melanocytic tumours. *Br J Dermatol.* 2006;154(3):478-84.
5. Massi G, LeBoit PE. Recurrent and Persistent Melanoma. In: *Histological diagnosis of nevi and melanoma.* Springer 2014. p.689-698.
6. Requena L, Yus ES, Simón P, del Rio E. Induction of cutaneous hyperplasias by altered stroma. *Am J Dermatopathol.* 1996;18(3):248-68.

DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO Bridic 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 Bridic, 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 Bridic, 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:** Bridic 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 Bridic está contra-indicado em doentes submetidos a quimioterapia anti-tumoral, especialmente se tratados com 5-fluorouracilo (5-FU), incluindo também as preparações tópicas, os pro-fármacos (como capecitabina, floxuridina, tegafur) e associações de medicamentos contendo estas substâncias activas ou outras 5-fluoropirimidinas. Doentes imunocomprometidos: O uso de Bridic 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 Bridic nas crianças não estão devidamente estabelecidas, pelo que o seu uso está contra-indicado. Gravidez e lactação: Bridic está contra-indicado durante a gravidez ou nas mulheres que estão a amamentar. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** Bridic e o 5-fluorouracilo, incluindo também as suas preparações tópicas 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 Bridic. **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
1x7 DIAS¹



Combater o
Herpes Zoster
nunca foi tão simples.

- POTENTE INIBIDOR DA REPLICAÇÃO VIRAL (VZ)¹
- RESOLUÇÃO RÁPIDA DAS MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS¹
- MAIOR PREVENÇÃO DA NEURALGIA PÓS-HERPÉTICA¹

(o risco relativo de NPH é 25% menor com Bridic (33% dos doentes) comparado com aciclovir (43% dos doentes) em doentes imunocompetentes com mais de 50 anos tratados para o Herpes Zoster)¹



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

ECRCM inclusas. RCM disponibilizado a pedido. MSRM, R. Geral 69% e R. Especial 84%.
Para mais informações deverá contactar o Titular da AIM.

NEVO AZUL EM PLACA – UMA VARIANTE SINGULAR DE NEVO AZUL

Inês Coutinho¹, Leonor Ramos¹, Rita Gameiro¹, Ricardo Vieira², José Carlos Cardoso³, Óscar Tellechea⁴

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology; Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

²Professor Doutor em Dermatologia e Venereologia, Chefe da Unidade de Cirurgia Dermatológica/Head of the Dermatologic Surgery Unit, MD, PhD; Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

³Assistente Hospitalar de Dermatologia/Consultant in Dermatology; Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

⁴Professor Doutor em Dermatologia e Venereologia e Chefe de serviço/Senior Consultant, MD, PhD; Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal

RESUMO – Introdução: O nevo azul em placa é uma variante rara de nevo azul, surgindo como uma placa azul-acinzentada de grandes dimensões, frequentemente com aspecto multinodular, habitualmente de evolução congénita ou iniciando-se durante a infância. O seu aspecto clínico e histológico pode confundir-se com o do nevo azul maligno mas o seu prognóstico é geralmente favorável. **Caso Clínico:** Apresentamos um doente do sexo masculino de 48 anos com lesão em placa azul-acinzentada a negra com cerca de 4x6cm, evoluindo desde o nascimento, com aquisição progressiva de nodularidade até à puberdade e estabilização posterior. À dermatoscopia apresentava uma lesão central de maiores dimensões com padrão sem estrutura, policromático (coloração azul, cinzenta, negra e castanha) e extensas áreas com véu azul-acinzentado, adjacente à qual se observavam pequenos glóbulos-satélite azulados. Realizou biópsia incisional que demonstrou presença de nevo azul comum e posteriormente excisão completa da lesão com demonstração de nevo azul predominantemente comum mas com áreas focalmente celulares, mais profundas. Mantem-se até à data sem evidência de recorrência. **Conclusão:** Existem múltiplas variantes de nevo azul, sendo o nevo azul em placa uma entidade rara. Recentemente, relatos na literatura apontam para um comportamento biológico incerto com possível recorrência local e ganglionar. Com este caso pretendemos alertar para o reconhecimento desta entidade e para o seu seguimento apropriado.

PALAVRAS-CHAVE – Nevo azul; Neoplasias da pele.

PLAQUE-TYPE BLUE NEVUS – A SINGULAR VARIANT OF BLUE NEVUS

ABSTRACT – Introduction: Plaque-type blue nevus is a rare variant of blue nevus, presenting usually as blue-gray plaque with superimposed nodules, beginning at birth or in early childhood and becoming stable during puberty. Its clinical, dermoscopic and even histopathological features may be worrisome and distinction from malignant blue nevus can be difficult, although its prognosis is generally favourable. **Case Report:** We present a 48 year-old male who had a blue-gray plaque with multinodularity arising in the left scapular region. The lesion had been present since birth, becoming stable during adolescence. Dermoscopy revealed a central structureless polychromatic plaque (blue, gray, black and brown areas) and extensive areas of blue-whitish veil. Adjacent to the central lesion, small blue satellite globules could be seen. Incisional biopsy showed a common blue nevus, and complete excision of the lesion confirmed the presence of a blue nevus predominantly of the common type, and focal cellular areas in its deeper portion. The patient is so far free of recurrence. **Conclusion:** There are many variants of blue nevus, and plaque-type blue nevus is one of the rarest. Classically regarded as having good prognosis, recent case-reports have shown a tendency towards local and lymph-node recurrence, the reason why recognition of this entity and appropriate follow-up are important.

Caso Clínico

KEY-WORDS – *Nevus, blue; 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 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 - Dezembro/December 2014; Aceite/Accepted – Setembro/January 2015

Correspondência:

Dr.^ª Inês Coutinho

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Av. Bissaya Barreto, Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra, Portugal
Tel.: 239400400
Fax: 239400490
E-mail: inesdantascoutinho@gmail.com

INTRODUÇÃO

O nevo azul é um tumor benigno de melanócitos dérmicos, maioritariamente adquirido, mas em 25% dos casos congénito¹.

A sua localização mais comum a nível do dorso das mãos e pés, couro cabeludo e região lombo-sagrada reflecte a persistência de melanócitos na derme, mais frequente nestas localizações. Por esse motivo está por vezes enquadrado no contexto de outras melanocitoses dérmicas como a mancha mongólica e os nevos de Ota e Ito^{2,3}, lesões às quais se pode associar e com as quais, em situações particulares, se pode confundir.

O seu diagnóstico é habitualmente clínico podendo ser confirmado por histopatologia. Existem diferentes classificações^{1,4} aplicáveis ao nevo azul: o nevo azul comum, o nevo azul celular, o nevo azul epitelióide, o melanocitoma pigmentado epitelióide, o nevo azul combinado, o nevo azul composto (nevo de Kamino) e o nevo azul maligno.

Uma variante descrita mais raramente é o nevo azul em placa⁵. Esta lesão é congénita ou inicia-se durante a infância como uma placa azul-acinzentada de grandes dimensões, tendencialmente ocupando o tronco e adquirindo nodularidade progressiva, com estabilização durante a puberdade. Ocasionalmente pode acometer a região cefálica e está descrito um caso com atingimento palmar⁶.

Primeiramente observado por Upshaw⁷ em 1947, caracteriza-se histologicamente pela coexistência de áreas predominantes de nevo azul comum com áreas focalmente celulares, estas com maior tendência à progressão em profundidade.

Classicamente com bom prognóstico⁸, pode estar associado a um maior risco de recorrência local e/ou ganglionar, com envolvimento das estruturas profundas incluindo a hipoderme, fáscia e músculo. Recentemente foram descritos 2 casos^{10,11} de recorrência e invasão local, ganglionar e num dos casos, disseminação metastática.

Por este motivo, a sua excisão^{9,10} é a opção terapêutica de primeira linha, quando possível, e o seguimento destes doentes deve ser prolongado, dada a possibilidade de recorrências tardias.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, com 48 anos, referenciado à consulta de Dermatologia por lesões queratóticas aveludadas eritemato-acastanhadas separadas por erosões e fissuras lineares paralelas, ocupando as regiões inguinais e axilares bilateralmente (Fig. 1), evoluindo desde adulto jovem, com períodos de agravamento sobretudo durante o Verão.

Não referia outras queixas nem tinha antecedentes

Caso Clínico



Fig 1 - Lesões axilares, em placa, aveludadas e erosivas com esboço de fissuração linear, compatíveis com doença de Hailey-Hailey.

peçoais de relevo e apresentava história familiar de dermatose semelhante acometendo a irmã e a mãe.

Durante a observação do doente, era notória uma



Fig 2 - Lesão em placa escapular direita com centro nodular e pequenas pápulas milimétricas periféricas sobre um fundo azul-acinzentado a negro.

lesão em placa azul-acinzentada com áreas negras, bosselada, com cerca de 4x2cm, a nível escapular direito e que esboçava pequenas pápulas satélites (Fig. 2). Adicionalmente, não apresentava adenopatias palpáveis ou outras alterações ao exame objectivo.

Quando questionado acerca desta lesão o doente referia a sua existência desde o nascimento, com aumento progressivo das dimensões e nodularidade até à adolescência e posterior estabilização. Não tinha notado qualquer modificação recente.

À dermatoscopia a lesão apresentava um padrão sem estrutura policromático, constituído por áreas negras ou azul-acinzentadas, por vezes acastanhadas, algumas recobertas por véu azul-acinzentado. Apresentava ainda lesões globulares periféricas adjacentes também azul-acinzentadas. (Fig. 3). Era ainda possível observar uma área eritematosa periférica, reflexo da biópsia incisional.

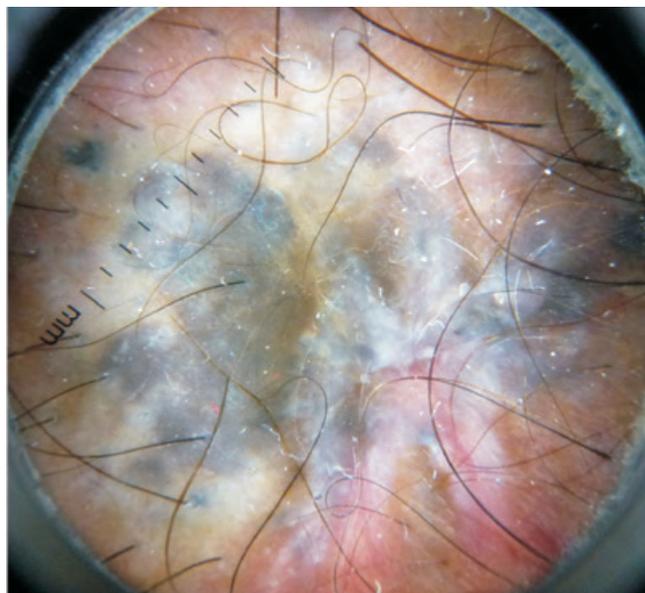


Fig 3 - À dermatoscopia, padrão sem estrutura, policromático (tonalidade azul-negra-cinzenta-castanha) com áreas de véu azul-acinzentado. Pequenos glóbulos azul-acinzentados adjacentes à zona central da lesão. A área eritematosa periférica correspondia à biópsia previamente realizada.

Realizou biópsia cutânea incisional de ambas as lesões. A histopatologia da dermatose das flexuras demonstrou acantólise acometendo praticamente toda a espessura da epiderme comparável a uma “queda de muro”, confirmando a hipótese clínica de doença de Hailey-Hailey. A biópsia da lesão em placa escapular

Caso Clínico

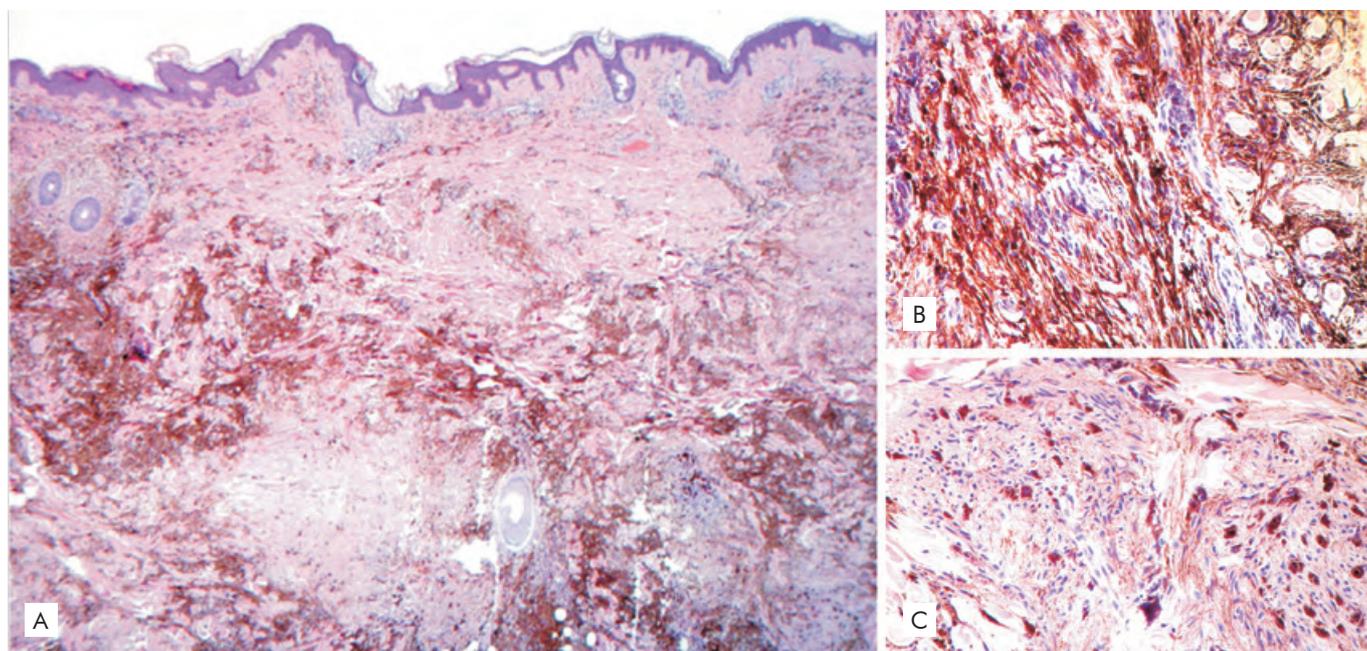


Fig 4 - Histologia da lesão demonstrando proliferação melanocítica intradérmica, fusocelular e dendrítica com sobrecarga pigmentar (A) num estroma esclerótico, compatível com nevo azul comum (B), com áreas focais de celularidade aumentada com melanócitos fusiformes menos pigmentados (C).

revelou uma proliferação melanocítica intradérmica constituída por melanócitos fusiformes ou dendríticos com muito marcada sobrecarga pigmentar num estroma esclerótico com numerosos melanófagos, compatível com nevo azul comum.

Perante a hipótese de se tratar de um nevo azul em placa optou-se pela excisão completa da lesão, cuja histologia demonstrou áreas predominantes de nevo azul comum, mas com aspecto focalmente mais celular, com feixes de melanócitos menos pigmentados, sobretudo na porção média e profunda da lesão. Não foram observadas atipias significativas ou actividade mitótica (Fig. 4).

O doente mantém-se sem recidiva local ou ganglionar, após 18 meses de seguimento.

DISCUSSÃO

O nevo azul em placa foi inicialmente observado no tronco de uma criança de 9 anos⁷, e posteriormente foram relatados 2 casos numa revisão de 200 nevos azuis em 1954².

É constituído predominantemente por áreas de nevo azul comum, focalmente com áreas de nevo azul celular e tem habitualmente um comportamento benigno.

No entanto, a sua tendência para a multinodularidade, coloração azul a negra e possível extensão aos tecidos subjacentes pode levantar questões no que diz respeito ao seu diagnóstico, orientação terapêutica e implicações prognósticas¹¹.

No caso apresentado, a histórica clínica conhecida de evolução congénita, sem modificação recente e sem adenopatias palpáveis era contrastante com uma imagem clínica e dermatoscópica alarmante.

A dermatoscopia clássica do nevo azul representa uma ligação conceptual e prática entre a dermatopatologia e a clínica, mostrando uma cor azul-acinzentada distribuída quer como um padrão sem estrutura (mais comum) quer como um padrão em pontos e glóbulos (mais raramente)⁴. Esta cor é devida ao efeito de Tyndall (observável também na clínica) causado pela pigmentação intensa dos melanócitos dendríticos a nível da derme média⁴, com reflexão dos comprimentos de onda mais curtos correspondentes à cor azul.

Pouco se sabe, no entanto, acerca das características dermatoscópicas das variantes de nevo azul, e existe apenas uma descrição dermatoscópica de um nevo azul em placa¹², demonstrando pigmentação azul-acinzentada num padrão sem estrutura com algumas áreas de coloração acastanhada.

O caso presente difere desta descrição, observando-se

Caso Clínico

também um padrão sem estrutura mas sobretudo policromático (aspecto observado também no *deep penetrating nevus*, que alguns autores englobam no conceito de nevo azul⁴) e com áreas de véu azul-acinzentado. Alguns estudos descrevem ainda a existência de múltiplas cores e lesões satélite à dermatoscopia como marcadores de malignização do nevo azul pré-existente¹³.

Com efeito, a classificação e avaliação prognóstica de algumas variantes de nevo azul pode ser complicada pela sua heterogeneidade fenotípica e raridade. É este o caso do nevo azul em placa com nódulos celulares subcutâneos (*large plaque-type blue nevus with subcutaneous cellular nodules*)¹⁴, termo introduzido em 2000, na tentativa de descrever um nevo azul em placa predominantemente comum com nódulos profundos celulares e invasão da hipoderme, fáscia e tecidos subjacentes. Desta forma, casos de nevo azul maligno (melanoma surgindo sobre nevo azul), com um prognóstico desfavorável, foram já descritos em associação ao nevo azul em placa⁹⁻¹¹.

O nevo azul maligno ocorre sobretudo em doentes com mais de 45 anos que apresentam lesões do couro cabeludo e região peri-auricular. Algumas características histológicas⁹ parecem apontar para este diagnóstico, como um número aumentado de mitoses, mitoses atípicas, atipia celular marcada, áreas de necrose extensas e invasão vascular. Casos ambíguos são classificados como nevo azul atípico tendo sido propostos critérios⁴, nomeadamente a presença de uma ou mais características atípicas (3-4 mitoses/mm² ulceração, tamanho >5cm, extensão profunda e pleomorfismo nuclear). Esta distinção, e consequente predição do comportamento biológico de certas lesões com características ambíguas, pode ser, no entanto, de extrema dificuldade prática em dermatopatologia.

Para o nevo azul em placa está bem documentada uma possível invasão ganglionar, sobretudo capsular⁹⁻¹¹, embora características histológicas como ausência de atipia, baixo índice proliferativo, ausência de necrose e mitoses infrequentes apontem no sentido da benignidade.

De facto, na literatura internacional apenas um dos casos de malignização de um nevo azul em placa levou à morte de um doente do sexo masculino com 25 anos⁹. No entanto, *Tellechea et al.* descreveram em 1991 um caso que pode ser classificado como nevo azul em placa sobre o qual se desenvolveu um nevo azul maligno¹⁵, levando à morte da doente em tempo posterior à publicação do artigo.

Na verdade, a introdução de técnicas moleculares de caracterização genómica [*comparative genomic*

hybridization (CGH) e *fluorescent in situ hybridization* (FISH)]¹¹ tem vindo a demonstrar nestas lesões perdas e ganhos cromossómicos semelhantes aos encontrados mais frequentemente no melanoma, como o ganho do cromossoma 6p e perda do 6q. Representam assim uma potencial técnica adjuvante¹¹ na estratificação prognóstica dos tumores melanocíticos dérmicos de difícil classificação.

Não obstante, do ponto de vista prático e apesar do aparente bom prognóstico, será mais prudente interpretar o nevo azul em placa como um tumor cujo risco de transformação maligna é incerto, estando recomendada, sempre que possível, a sua excisão e seguimento prolongado, uma vez que podem ocorrer recorrências locais e ganglionares tardias.

BIBLIOGRAFIA

1. Rabinovitz HS, Barnhill RL. Benign melanocytic neoplasms: Blue nevus and its variants. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier – Saunders; 2012. p.1851-80.
2. Dorsey CS, Montgomery H. Blue nevus and its distinction from Mongolian spot and the nevus of Ota. *J Invest Dermatol* 1954; 22:225.
3. Gerami P, Pouryazdanparast P, Venmula S, Bastian BC. Molecular analysis of a case of Nevus of Ota showing progressive evolution to a melanoma with intermediate stages resembling cellular blue nevus. *Am J Dermatopathol*. 2010; 32:301-5.
4. Ferrara G, Soyer HP, Malvey J, Piccolo D, Puig S, Sopena J, et al. The many faces of blue nevus: a clinicopathologic study. *J Cutan Pathol* 2007; 34:543-51.
5. Murali R, McCarthy SW, Scolyer RA. Blue nevi and related lesions: a review highlighting atypical and newly described variants, distinguishing features and diagnostic pitfalls. *Adv Anat Pathol* 2009; 16:365-82.
6. Augusti-Mejias A, Messeguer F, Garcia R, Sanchez JL, Alegre V. Plaque-type blue nevus on the palm. *Int J Dermatol* 2013; 52:1398-1461.
7. Upshaw BY, Ghormley RK, Montgomery H. Extensive blue nevus of Jadassohn-Tieche: report of a case. *Surgery* 1947; 22:761.
8. Wen SY. Plaque-type blue nevus. Review and an unusual case. *Acta Derm Venereol* 1997; 77:458-9.
9. Held L, Metzler G, Eigentler TK, Leiter U, Messina J, Gogel J, et al. Recurrent nodules in a periauricular

Caso Clínico

- plaque-type blue nevus with fatal outcome. *J Cutan Pathol* 2012; 39:1088-93.
10. Sanada S, Higaki K, Torii Y, Higashi T, Yamaguchi R, Nakamura Y, et al. Malignant Melanoma arising in a plaque-type blue nevus. *Pathol Int.* 2012; 62:749-53.
 11. North JP, Yeh I, McCalmont TH, LeBoit PE. Melanoma ex blue nevus: two case resembling large plaque-type blue nevus with subcutaneous cellular nodules. *J Cutan Pathol.* 2012; 39:1094-9.
 12. Skowron F, Balme B. Large plaque-type blue naevus with subcutaneous cellular nodules. *Clin Exp Dermatol.* 2009; 34:e782-4.
 13. del Rio E, Vazquez VA, Suarez PM. Blue nevus with satellitosis mimicking malignant melanoma. *Cutis.* 2000; 65:301-2.
 14. Busam KJ, Woodruff JM, Erlandson RA, Brady MS. Large plaque-type blue nevus with subcutaneous cellular nodules. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24:92-9.
 15. Tellechea O, Freitas JD, Cabral F, Martinho F, Poiaras Batista A. Nevo azul maligno. *Arq Patol.* 1991;23:91-104.

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

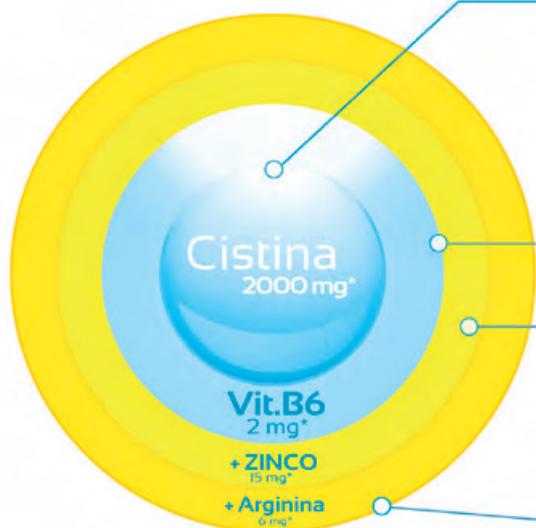
- contribui para a manutenção das unhas e cabelos normais
- contribui para a proteção das células do stress oxidativo

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

DERMATOSE FEBRIL – UM DIAGNÓSTICO A NÃO ESQUECER

Pedro Mendes-Bastos¹, Vasco Coelho-Macias², Cândida Fernandes³, Jorge Cardoso⁴

¹Interno de Dermatovenereologia, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

²Assistente Hospitalar de Dermatovenereologia, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

³Assistente Hospitalar Graduada de Dermatovenereologia, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

⁴Diretor de Serviço, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

RESUMO – Apresenta-se o caso de um doente de 46 anos, com coinfeção VIH-1/VHC e cirrose hepática, internado por febre, prostração e astenia. Ao exame objetivo, observavam-se escassas pústulas necróticas em base eritematosa acantonadas aos dedos das mãos e pés com edema, dor e limitação funcional dos mesmos e da articulação tíbio-társica esquerda. Analiticamente, apenas elevação ligeira da enzimologia hepática e da PCR. Admitiram-se as hipóteses diagnósticas de endocardite, meningococémia ou gonococémia. Após isolamento de *Neisseria gonorrhoeae* em hemocultura, iniciou-se ceftriaxone 1g/dia EV com melhoria clínica. A positividade da PCR para *N. gonorrhoeae* no exsudado orofaríngeo confirmou o diagnóstico de gonococémia disseminada de ponto de partida orofaríngeo. A gonorreia é uma infeção sexualmente transmitida causada pelo diplococo Gram negativo *Neisseria gonorrhoeae*. A gonococémia disseminada na forma da síndrome clássica "dermatite-artrite" acompanha apenas 1-2% das infeções mucosas. A gonorreia orofaríngea é geralmente assintomática em homens e mulheres, constituindo provavelmente um reservatório importante do agente. O aumento da incidência de gonorreia torna este caso pertinente na prática clínica actual do dermatologista.

PALAVRAS-CHAVE – Gonorreia; Doenças da pele; Doença bacteriana de transmissão sexual; Febre.

FEBRILE DERMATOSIS – A DIAGNOSIS NOT TO FORGET

ABSTRACT – A 46 year-old male patient with HIV-1/HCV coinfection and liver cirrhosis admitted with fever, prostration, and asthenia. On physical examination, scarce necrotic pustules on an erythematous base on the fingers and toes with swelling, pain and functional limitation of the left tibiotarsal joint were noted. Laboratory revealed only slight elevation of liver enzymology and CRP. We admitted the diagnostic hypotheses of endocarditis, meningococemia or gonococemia. After isolation of *Neisseria gonorrhoeae* from a blood culture, intravenous ceftriaxone was started with clinical improvement. Pharyngeal swab PCR positivity for *N. gonorrhoeae* confirmed the diagnosis of pharyngeal origin disseminated gonococemia. Gonorrhea is a sexually transmitted infection caused by Gram-negative diplococcus *Neisseria gonorrhoeae*. Disseminated gonococemia in the form of the classical "arthritis-dermatitis" syndrome accompanies only 1-2% of mucosal infections. Pharyngeal gonorrhea is often asymptomatic in men and women, probably constituting an important reservoir of the agent. The rise in gonorrhea incidence makes this case very pertinent in any dermatologist's clinical practice today.

KEY-WORDS – Gonorrhea, skin diseases; Sexually transmitted diseases, Bacterial.

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.

Caso Clínico

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 - Outubro/October 2014; Aceite/Accepted - Novembro/November 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

INTRODUCTION

Febrile dermatoses comprise many different entities, including strictly dermatological and systemic diseases. The clinical picture of arthritis and dermatitis also has a broad differential diagnosis that comprises several entities, mainly of infectious and autoimmune aetiology. The appropriate evaluation of a patient with a febrile dermatosis or arthritis/dermatitis syndrome by the dermatologist should include not only cutaneous but also extracutaneous manifestations, always keeping in mind the importance of the epidemiological context and that both the frequent and the rare entities can be part of everyday practice.

CLINICAL CASE

A 46 year-old male patient with HIV-1/HCV coinfection with liver cirrhosis was admitted with fever, prostration, and asthenia lasting for 3 days. He was under anti-retroviral therapy (tenofovir/emtricitabine and raltegravir) and had a good immune status (CD4+ cell count of 450 cells/mm³ and undetectable viral load). On physical examination, scarce necrotic pustules on an erythematous base on the fingers and toes with swelling, pain and functional limitation of the affected fingers and toes were noted (Fig. 1). One day later, a painful, red and swollen left tibiotarsal joint was also observed (Fig. 2). He was febrile (38,5°C) and hemodynamically stable. Heart auscultation was normal; meningeal signs and urethral discharge were absent. Laboratory evaluation on admission (Table 1) revealed only thrombocytopenia, slight elevation of liver enzymology and C-reactive protein, with no leucocytosis or neutrophilia. Given this clinical picture, we admitted the diagnostic



Fig 1 - On physical examination (admission), scarce acral necrotic pustules on an erythematous base on the hands, lateral borders of fingers and toes with swelling, pain and functional limitation of the affected fingers and toes. The skin lesions were painful and had appeared three days before with accompanying fever.

hypotheses of infective endocarditis, meningococemia or gonococemia. After isolation of *Neisseria gonorrhoeae* from a blood culture, intravenous ceftriaxone 1g IV daily was started with quick clinical improvement and apyrexia after 24h. Antibiotic sensitivity testing revealed susceptibility to cefixime, ceftriaxone and ciprofloxacin. Transthoracic echocardiogram showed no signs of endocarditis. Urine and rectal swab polymerase chain reaction (PCR) for *N. gonorrhoeae* were negative but pharyngeal swab PCR positivity confirmed the diagnosis

Caso Clínico



Fig 2 - One day after admission, a painful, red and swollen left tibiotarsal joint was also observed; the swelling and erythema over the toes were also clinically worse.

of pharyngeal disseminated gonococemia. The patient complained of no pharyngeal symptoms whatsoever.

As far as epidemiological context is concerned, the patient was a heterosexual male with just one regular partner on the last year. Apart from HIV and HCV, he denied previous sexually transmitted infections.

DISCUSSION

Gonorrhea is a sexually transmitted infection (STI) caused by Gram-negative bacteria *Neisseria gonorrhoeae*. Despite its natural affinity for the columnar epithelium of lower urogenital tract (usually causing urethritis and cervicitis), there is also a relatively small but definite risk of an ascending infection of the upper genital tract (with rare complications as pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy, infertility in women and epididymitis in men). Other possible sites of infection include rectum, oropharynx and conjunctiva. Another

Table 1 - Laboratory evaluation on admission (normal values in parentheses).

Leukocytes	11.00 x 10 ⁹ /L	4.5 - 11.0
Neutrophils	64.66%	40 - 75
Platelets	80 x 10 ⁹ /L	150 - 450
Total bilirubin	4.07 mg/dL	0.3 - 1.2
Conjugated bilirubin	2.05 mg/dL	0.00 - 0.20
Aspartate aminotransferase	132 U/L	< 50
Alcaline phosphatase	152 U/L	30 - 120
C-reactive protein	32.00 mg/L	< 5.0

peculiar phenomenon concerning *N. gonorrhoeae* is its potential to invade the bloodstream, resulting in gonococemia and disseminated gonococcal affliction of the joints, cardiovascular system and skin. The pathogenetic hallmark of gonococcal infection is a host innate immune-driven inflammatory response, characterized by a potent neutrophil influx¹.

Disseminated disease develops in 1-3% of patients with mucosal gonorrhea. Prompt diagnosis and therapy are mandatory to avoid joint destruction and progression to septic shock². The "arthritis-dermatitis" syndrome is the classic clinical presentation, including arthralgia/arthritis, dermatitis, tenosynovitis, fever and chills. Asymmetric, severe polyarthralgia, in a migratory or additive pattern, most commonly involving the knees, wrists, ankles and fingers is the usual presenting symptom. True arthritis is observed in less than 50% of cases. It has a good prognosis when appropriate therapy is promptly initiated. Destructive arthritis has become rare, with the exception of HIV patients or inappropriately treated long duration gonococemia. Skin lesions occur in over 2/3 of cases and are frequently discrete and few in number; non-pruritic, tiny papules, pustules or vesicles with an erythematous base involving the limbs and trunk and sparing the face and scalp³. As they are caused by bacterial embolization followed by microabscess formation, the papules and pustules frequently are necrotic⁴. Tenosynovitis occurs in more than half of patients, most commonly over the dorsum of hands, fingers, feet, knees and wrists; it is a generally a clinical diagnosis. Fever and chills are also common³.

Risk factors for disseminated gonococcal infection are: female sex, pregnancy, menses, multiple sexual partners, intravenous drug use, complement deficiency, HIV infection, systemic lupus erythematosus and gonococcus strain characteristics such as protein IA serotype and lack of protein II. Asymptomatic local infection, which is more frequent in women and a source

Caso Clínico

of delayed antibiotic treatment, favours disseminated infection and is one explanation for this female predominance. The association with HIV infection may be explained by sexual behaviour that leads to higher exposure to gonorrhoea more than by facilitated dissemination of the infection in an immunodeficient patient³.

Oropharyngeal gonorrhoea is vastly asymptomatic in both men and women. All asymptomatic or oligosymptomatic infections represent a long-standing reservoir for transmission and this is particularly true with oropharyngeal gonorrhoea¹.

In this particular clinical case, the more relevant differential diagnoses were infective endocarditis and meningococemia. Patients with infective endocarditis may present with myalgias, arthralgias, fever, chills and hemorrhagic blisters or pustules, also caused by septic emboli. However, most patients with infective endocarditis have cardiac abnormalities detected by echocardiography and have positive blood cultures⁵. Although meningococemia may be clinically difficult to differentiate from disseminated gonorrhoea, meningococcal arthritis is usually more severe and patients frequently have clinical signs of concurrent meningitis⁶. Other entity that can present as an arthritis/dermatitis syndrome is reactive arthritis (i.e., Reiter's syndrome or keratoderma blennorrhagicum). The clinical picture frequently includes subacute arthritis involving the axial skeleton and lower limb joints and ophthalmologic disease (conjunctivitis or uveitis). Patients usually are afebrile and can present with psoriasiform plaques typically involving the hands and feet, palmo-plantar pustulosis, nail dystrophy and circinate balanitis or vulvitis⁷.

Laboratory tests play a crucial role in the diagnosis and effective management of disseminated gonococemia. Leukocytosis, neutrophilia, elevated C-reactive protein and sedimentation rate are usual findings, though unspecific and frequently of mild intensity. A positive culture for *N. gonorrhoeae* is important not only for definite diagnosis but also for determination of drug susceptibility, and its isolation must ideally occur before starting antibiotics. When a synovial effusion is present, it should be aspirated and sent for Gram stain and culture. Blood or synovial fluid cultures are positive in approximately 50% of cases. If a urethral or cervical discharge is present, it should also be sent for direct examination and culture. The same is true for skin lesions but its sensitivity is very low³. Rectal and oropharyngeal smears are not very sensitive because these sites are abundant with other Gram-negative cocci; therefore Gram stain and culture are not routinely recommended for these specific sites. In recent years, nucleic acid

amplification (NAAT)/polymerase chain reaction (PCR) tests have revolutionized detection of *N. gonorrhoeae*. The main reason for this breakthrough is high sensitivity and specificity as well as the possibility of taking specimens in a non-invasive way¹. PCR tests for both *N. gonorrhoeae* and *C. trachomatis* are daily performed on urine, urethral, cervical, rectal and oropharyngeal specimens on our STI Clinic.

The initial recommended regimen for disseminated gonococemia is ceftriaxone 1g IM or IV every 24h. Therapy should be continued for 7 days, but may be switched to an oral regimen according to antimicrobial sensitivity test 24-48 hours after symptoms improve (cefixime 400mg oral twice daily or ciprofloxacin 500mg oral dose twice daily or ofloxacin 400 mg oral dose twice daily)⁸.

Regarding the treatment of oropharyngeal gonorrhoea, studies have demonstrated a lower cure rate when compared with anogenital gonococcal infections, presumably because of inconsistent levels of cephalosporins in pharyngeal mucosa^{9,10}. The recommended treatment is ceftriaxone 500mg IM as a single dose together with azithromycin 2g oral single dose⁸. The role of a test of cure after treatment of gonorrhoea is still under discussion. It appears to be particularly important to ensure effective eradication of pharyngeal infection. Tests of cure in asymptomatic patients should be performed with a NAAT two weeks after completion of treatment; if a test of cure is still positive, then culture of the oropharynx should be performed and antibiotic susceptibility testing performed before further treatment is given⁸.

Gonorrhoea notifications have been rising in several European countries (including Portugal) since the early 2000s, particularly in men who have sex with men (MSM) and young heterosexual individuals of both sexes. Not only is this rise related to high levels of unsafe sexual behaviour but also to increased screening, more sensitive diagnostic methods and improved reporting¹¹.

Notified gonorrhoea cases in Portugal in the period between 2009 and 2012 reached a total of 442, approximately 110 annual new cases. The majority of reported cases (90%) were diagnosed in the region of Lisbon, were males (87%) and the most frequent age group was 25-34 years old¹². At the STI Clinic in our Department, in the period between 2006 and 2013, we diagnosed a total of 114 cases; the most frequent age group was 20-29 years old, with a clear male predominance (91%). Most patients diagnosed with gonorrhoea at our STI clinic were men who had sex with men (55%) and 23% of the 114 cases were HIV positive.

The main concern with the increasing incidence of gonorrhoea is related to decreasing susceptibility of this agent to the currently used antimicrobial drugs^{13,14}.

CONCLUSION

The authors report a case of disseminated gonococcal infection presenting with the classic "dermatitis-arthritis" syndrome with pharyngeal gonorrhoea as the primary site of infection. In cases of unexplained fever, scarce necrotic pustules and migratory polyarthritis, particularly if anogenital symptoms are absent, a high level of suspicion for all routes of primary gonorrhoeal infection must be maintained. Although the first documented case of gonococemia complicating gonorrhoeal pharyngitis was first published in 1970, the rise in gonorrhoea incidence makes this topic a very pertinent one in any dermatologist's clinical practice today.

REFERENCES

1. Skerlev M, Culav-Koscak I. Gonorrhoea: new challenges. *Clin Dermatol*. 2014; 32:275-81.
2. Mehrany K, Kist JM, O'Connor WJ, DiCaudo DJ. Disseminated gonococemia. *Int J Dermatol*. 2003; 42:208-9.
3. Bardin T. Gonococcal arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003; 17(2):201-8.
4. Feingold DS, Peacocke M. Gonorrhoea. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill, 2001.p.931-7.
5. Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA, Llorca J, Crespo F, Garcia-Porrúa C, Corredoira J, et al. Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. *Medicine*. 2001; 80:9-19.
6. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS Jr, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med*. 1993; 328:21.
7. Carlin E, Ziza J, Keat A, Janier M. 2014 European Guideline on the management of sexually acquired reactive arthritis. *Int J STD AIDS*. 2014; 25(13):901-12.
8. Bignell C, Unemo M. 2012 European Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoeae in Adults. *Int J STD AIDS*. 2013; 24(2):85-92.
9. Manavi K, Young H, McMillan A. The outcome of oropharyngeal gonorrhoea treatment with different regimens. *Int J STD AIDS*. 2005; 16:68-70.
10. Moran JS. Treating uncomplicated *Neisseria gonorrhoeae* infections: is the anatomic site of infection important? *Sex Transm Dis*. 1995; 22(1):39-47.
11. European Centre for Disease Prevention, Control (ECDC). Annual epidemiological report: reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. 2013. [9th August 2014] [<http://www.ecdc.europa.eu>].
12. Direcção Geral de Saúde. Doenças de Declaração obrigatória: 2009-2012. Volume II. 2014. [12th September 2014] [<http://www.dgs.pt>].
13. European Centre for Disease Prevention, Control (ECDC). Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe – 2010. Stockholm: ECDC. 2012. [9th August 2014] [<http://www.ecdc.europa.eu>].
14. Tavares E, Fernandes C, Borrego M, Rodrigues A, Cardoso J. Resistência aos antibióticos em *Neisseria gonorrhoeae* – passado, presente e futuro. *Rev Soc Port Dermatol Venereol*. 2013; 70(4), 483-93.
15. Metzger AL. Gonococcal arthritis complicating gonorrhoeal pharyngitis. *Ann Intern Med*. 1970; 73(2):267-9.
16. Morris SR, Klausner JD, Buchbinder SP, Wheeler SL, Koblin B, Coates T, et al. Prevalence and incidence of pharyngeal gonorrhoea in a longitudinal sample of men who have sex with men: the EXPLORE study. *Clin Infect Dis*. 2006; 43:1284-9.
17. Koedijk FD, van-Bergen JE, Dukers-Muijers NH, van-Leeuwen AP, Hoebe CJ, van-der-Sande MA. The value of testing multiple anatomic sites for gonorrhoea and chlamydia in sexually transmitted infection centers in the Netherlands, 2006-2010. *Int J STD AIDS*. 2012; 23:626-38.
18. Janier EM, Lassau F, Casin I, Morel P. Pharyngeal gonorrhoea: the forgotten reservoir. *Sex Transm Infect* 2003; 79:345-352.



Propriedades de:

Estabilização da membrana
Redução da inflamação



 **ESTABILIZA** a barreira da pele e protege-a dos fatores externos de stress

 Pode ser utilizado **ENTRE ESTADOS DE EXACERBAÇÃO**

→ Também adequado para utilização prolongada

 **ALÍVIO e TRATAMENTO** dos **SINTOMAS** das dermatoses inflamatórias

 Contribui para **ALIVIAR e ACALMAR** a pele irritada e lesada

→ Vermelhidão e Prurido



→ Também adequado para utilização prolongada

Indicados em **CRIANÇAS e ADULTOS**



ATL Ectoina 3,5% e ATL Ectoina 7% são dispositivos médicos



www.edol.pt

Laboratório Edol - Produtos Farmacêuticos, S. A. | Av. 25 de Abril, n.º 6- 6A 2795-225
Linda-a-Velha • Portugal | Tel.: +351 214 158 130 | Contrib. N.º 507072642

Fabricante: Bitop AG Stockumer Str. 28 | 58453 Witten | Alemanha

DMK ECT 07/15 Mar.15

PSORÍASE EM PLACAS EM DOENTE COM SÍNDROME DE DOWN - POTENCIAL PATOFISIOLOGIA COMUM E DIFICULDADE DE TRATAMENTO

Catarina Araújo¹, Cristina Resende¹, Ana Paula Vieira², José Carlos Fernandes², Celeste Brito³

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

²Assistente Hospitalar Graduado de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology

³Chefe de Serviço, Directora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Head of Department of Dermatology and Venereology

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Braga, Sete Fontes – São Victor, Braga, Portugal

RESUMO – Introdução: A psoríase ocorre em até 8% dos doentes com síndrome de Down e, embora mal caracterizada, parece estar correlacionada com desequilíbrio imunológico das células Th1 e alterações bioquímicas nos nucleótidos cíclicos. **Caso clínico:** Doente do sexo feminino, 38 anos, com síndrome de Down e antecedentes de psoríase (PASI inicial de 30) desde os 18 anos de idade. Medicada com ciclosporina e metotrexato e subsequentemente foi medicada com etanercept, adalimumab e ustecinumab por perda progressiva de resposta (PASI atual de 10). **Conclusão:** Descreve-se este caso pela má resposta aos tratamentos, incluindo diversos agentes biológicos. A potencial baixa adesão à terapêutica e a disfunção imunológica poderão limitar as opções terapêuticas.

PALAVRAS-CHAVE – Anticorpos monoclonais; Psoríase; Síndrome de Down.

PLAQUE PSORIASIS IN A PATIENT WITH DOWN SYNDROME - POTENTIAL COMMON PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT DIFFICULTY

ABSTRACT – Introduction: Psoriasis occurs in up to 8% of patients with Down syndrome and, although poorly characterized, appears to be correlated with immune imbalance in cells Th1 and biochemical changes of cyclic nucleotides. **Case report:** Female patient, 38 years old, with Down syndrome and psoriasis (initial PASI 30) since 18 years. Initially treated with cyclosporine and methotrexate and subsequently with etanercept, adalimumab and ustecinumab because of progressive loss of response (current PASI 10). **Conclusion:** We describe this case for the poor response to treatment including various biological agents. Potential poor adherence to therapy and immune dysfunction may limit the therapeutic options.

KEY-WORDS – Antibodies, monoclonal; Down syndrome; Psoriasis.

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

Caso Clínico

Correspondência:

Dr.^a 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 síndrome de Down (trissomia do cromossoma 21) é a doença cromossómica mais comum com alterações físicas e psicológicas bem conhecidas. As manifestações cutâneas incluem xerose (85%), tinea pedis (76%), onicomicose (67%), dermatite atópica (56%), siringomas (39%), dermatite seborreica (36%), acne vulgar (10%), alopecia areata (9%), *cúrtis marmorata* (8%), anetodermia, vitiligo, escabiose, elastose serpigínea perfurante, psoríase, pitiríase rubra pilar e líquen plano¹. A incidência de psoríase é comum, ocorrendo em até 8% dos doentes com síndrome de Down^{2,3}. A associação entre as duas doenças, embora mal caracterizada, parece estar correlacionada com desequilíbrio imunológico associado às células Th1 e alterações bioquímicas nos nucleótidos cíclicos. Apesar da informação publicada ser limitada, a utilização de agentes biológicos tem demonstrado eficácia e segurança no tratamento destes doentes. Descreve-se uma doente com síndrome de Down e psoríase com tratamento sistémico de longa duração, incluindo diversos agentes biológicos.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 38 anos, com síndrome de Down e antecedentes de psoríase desde os 18 anos de idade. Clinicamente com placas eritemato-descamativas na face, tronco e membros e envolvimento articular com anos de evolução de remissões e exacerbações. Sem história medicamentosa ou infeções recentes. Sem história familiar de patologia cutânea ou síndrome de Down. Doente com oligofrenia ligeira, institucionalizada mas com atividades sociais regulares. Inicialmente ao exame objectivo apresentava múltiplas pápulas e placas eritematosas com escama prateada e aderente no couro cabeludo, na face, na região retro-auricular, no tronco e na face extensora dos membros (palmas e plantas poupadas) com (PASI

30); hiperkeratose sub-ungueal e xerose cutânea generalizada. Fenómeno de Koebner e sinal de Auspitz eram positivos. Medicada durante alguns anos com agentes tópicos (coaltar, calcipotriol e corticosteróides) e ciclosporina e metotrexato em esquema sequencial e rotativo que se tornaram ineficazes no controlo da doença. Subsequentemente, após falha do tratamento convencional e, após *screening* adequado foi medicada com etanercept 50 mg/semana durante um ano com boa resposta clínica durante os primeiros 6 meses e posteriormente *switch* para adalimumab 40 mg a cada 2 semanas durante 6 meses. Por perda progressiva de resposta foi realizada o *switch* para ustecinumab 45 mg (0,4 e 12 semanas) com melhoria clínica significativa após o primeiro mês mas perda de eficácia ao longo de 6 meses. Actualmente em tratamento com ustecinumab ao qual foi acrescentado metotrexato 10 mg/semana, mantendo ainda lesões embora menos infiltradas principalmente no tronco e membros inferiores (PASI atual de 15) (Fig.s 1 e 2). Não foram observados eventos adversos durante todo o período de tratamento.



Fig. 1 - Psoríase em placas nos membros inferiores após tratamento com ustecinumab e metotrexato.

Caso Clínico



Fig 2 - Placas eritematodescamativas no dorso menos infiltradas e descamativas após tratamento com ustekinumab e metotrexato.

DISCUSSÃO

Apesar de ser comum a presença concomitante de psoríase e síndrome de Down apenas estão descritos poucos casos clínicos na literatura⁴⁻⁷, incluindo a associação a artropatia psoriática⁸.

A psoríase é uma doença multifatorial com determinação genética e influência ambiental. A alteração cromossômica pode contribuir quer para a etiologia quer para a expressão da doença.

Apesar de não haver ligação direta entre síndrome de Down e via Th17, há dados suportando a desregulação de interferão (IFN) nestes doentes⁹. A percentagem de células Th1 e níveis séricos de IFN- γ em doentes com S. de Down é significativamente maior¹⁰. A ação de IFN- γ requer a ligação ao recetor IFN γ R-1 codificado no braço longo do cromossoma 6 e um fator acessório IFN γ R-2 codificado no cromossoma 21, proporcionando aumento da sensibilidade ao IFN^{10,11}.

Por outro lado, a psoríase está associada com diminuição de monofosfato de adenosina cíclica (cAMP) e aumento de monofosfato de guanosina cíclica (cGMP), alterações comuns nos nucleótidos cíclicos de doentes

com S. de Down. cGMP é formado pela ação de guanilato ciclase que é estimulada pela enzima superóxido dismutase I (codificada na região 21 q22.11). Tem sido sugerido que a proliferação celular é estimulada quer pela redução de cAMP quer pelo aumento de cGMP^{6,12}.

A associação entre psoríase e síndrome de Down realça a importância da relação entre alterações genéticas e imunidade. O tratamento destes doentes pode ser difícil não só pelo risco de toxicidade órgão específica mas também pela maior suscetibilidade a infeções e maior incidência de malignidade nestes doentes. Tem sido discutido a segurança e eficácia de agentes biológicos no tratamento de doentes com síndrome de Down e psoríase^{4,13}.

Por outro lado, estas crianças são mais susceptíveis a apresentar alteração na qualidade de vida devido ao paradigma social que estabelece a incapacidade mediante a presença da deficiência física e intelectual, neste caso, agravado pela presença de dermatose, por si só, discriminada socialmente. A dificuldade de comunicação e compreensão de sintomas, a potencial baixa adesão ao tratamento, incluindo tópicos, e a presença de fatores co-agravantes da dermatose como a xerose cutânea, o prurido e o fenómeno de Koebner são condicionantes a ter em conta na observação destes doentes.

Descreve-se este caso pela má resposta aos tratamentos, incluindo diversos agentes biológicos. Nesta doente, perante o mau controlo da doença e falha do tratamento convencional, o próximo passo foi iniciar tratamento com agentes biológicos, nomeadamente etanercept. Por resposta clínica com variação de PASI <50, foi realizado switching por outro agente biológico diferente. Após falha de dois agentes anti-TNF α , optou-se por ustekinumab e posteriormente pela associação com outro agente sistémico, metotrexato. Não foram registados efeitos laterais adversos durante todo o tratamento.

CONCLUSÃO

São necessários mais dados que possam clarificar a patogénese das duas doenças. Só assim se poderá melhorar as estratégias terapêuticas e a qualidade de vida destes doentes.

A potencial baixa adesão à terapêutica, a presença de muitas co-morbilidades e alterações congénitas e a disfunção imunológica poderão ser limitações a considerar nas opções terapêuticas nos doentes com psoríase e síndrome de Down.

Caso Clínico

BIBLIOGRAFIA

1. Carter M, Jegasothy BV. Alopecia areata and Down syndrome. *Arch Dermatol.* 1976; 112:1397-9.
2. Polenghi MM, Plattoni F, Orsini GB, et al. Dermatologic disorders in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 7(suppl): 324.
3. Madan V. Dermatological manifestations of Down's syndrome. *Clin Exp Dermatol.* 2006; 31:623-9.
4. Alcaide AJ. Safety of etanercept therapy in a patient with psoriasis, Down's syndrome and concomitant hepatitis C virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22:1514-6.
5. Fargnoli MC. Psoriasis, Kaposi's sarcoma and Hodgkin's disease in a patient with Down's syndrome. *Dermatology.* 2004; 209:158-9.
6. Mariyath OR. Unstable Psoriasis in Down's Syndrome. *Indian J Dermatol Venerol Leprol.* 2003; 69:61-3.
7. Marmon S, Souza A, Strober B. Psoriasis and Down syndrome: A report of three cases and a potential pathophysiologic link. *Dermatol Online J.* 2012; 18(6):13.
8. Ihnat Dk, Simpson GM, Conard K, Scott CI, Singesen BH. Inflammatory arthropathies in children with chromosomal abnormalities. *J Rheumatol.* 1993; 20:742-6.
9. Maroun LE. Interferon action and chromosome 21 trisomy (Down syndrome): 15 years later. *J Theor Biol.* 1996; 181:41-6.
10. Torre D. Serum levels of gamma interferon in patients with Down's syndrome. *Infection.* 2005; 23(1):66-7.
11. Maroun LE. Interferon effect on ribosomal ribonucleic acid related to chromosome 21 ploidy. *Biochem J.* 1979; 179: 221-5.
12. Karlsson JO, Sjostedt A, Wahlstrom J, Axelsson KL, Andersson RG. Cyclic guanosine monophosphate metabolism in human amnion cells trisomic for chromosome 21. *Biol Neonate.* 1990; 57:343-8.
13. Talamonti M, Galluzzo M, Chiricozzi A, Teoli M, Bavaletta M, Costanzo A et al. Ustekinumab for treatment of plaque psoriasis in a patient with Down syndrome. *J Drugs Dermatol.* 2012; 11(8):1000-2.

Qual o Seu Diagnóstico?

PLACAS ASSINTOMÁTICAS NO COURO CABELUDO

Tiago Mestre¹, F. Assis Pacheco², Jorge Cardoso³

¹Interno de Dermatologia/Resident of Dermatology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Curry Cabral

²Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Curry Cabral

³Chefe de Serviço e Director/Consultant Chief and Head of the Department, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Curry Cabral

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Curry Cabral – CHLC, Lisboa, Portugal

RESUMO – A mucinose cutânea focal é um padrão de reação histológica descrita em várias doenças no qual existe uma deposição focal anormal de mucinas na derme. Os autores apresentam um caso de um doente de 62 anos de idade, com placas infiltradas assintomáticas no couro cabeludo frontal e occipital, com três meses de evolução. Biópsias seriadas demonstraram um infiltrado linfocitário moderado e deposição homogénea de mucinas na derme, sem alterações da epiderme, unidade pilosebácea, epidermotropismo ou granulomas. Investigações posteriores revelaram um adenocarcinoma primário do pulmão.

A mucinose cutânea focal pode ter um amplo espectro de apresentações clínicas. Relatamos este caso para ilustrar uma apresentação incomum de mucinose cutânea focal no couro cabeludo e realçar a importância de excluir uma doença secundária associada.

No melhor conhecimento dos autores este é o primeiro caso relatado de uma possível associação entre o adenocarcinoma do pulmão e mucinose cutânea.

PALAVRAS-CHAVE – Carcinoma pulmonar não pequenas células; Mucinoses; Dermatoses do couro cabeludo.

Dermatology Quiz

ASYMPTOMATIC FLESH-COLORED PLAQUES ON THE SCALP

ABSTRACT – Cutaneous focal mucinosis is a histological reaction pattern described in several diseases, in which an abnormal focal deposition of mucins is found in the dermis. The authors present a case of a 62 years-old patient with asymptomatic flesh colored, infiltrated plaques on the frontal-occipital scalp with 3 month of evolution. Serial biopsies of scalp plaques during the following two years showed a moderated lymphoid infiltrate in dermis with a homogeneous deposition of mucins in the dermis. There were neither alterations of epidermis, pilosebaceous units, epidermotropism or granulomas. Further investigations showed a primary adenocarcinoma of the lung.

Cutaneous focal mucinosis can have a wide spectrum of clinical presentation. We report this case to illustrate an unusual presentation of cutaneous focal mucinosis of the scalp and to call the attention to the importance of ruling out a secondary associated disorder. As far as we know this is the first reported case of an association between adenocarcinoma of the lung and cutaneous mucinosis.

KEY-WORDS – Carcinoma, Non small cell lung; Mucinoses; Scalp dermatoses.

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.

Qual o Seu Diagnóstico?

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 - Dezembro/December 2014; Aceite/Accepted – Janeiro/January 2015

Correspondência:

Dr. Tiago Mestre

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospital Curry Cabral – CHLC, Lisboa, Portugal
Rua da Beneficência n.º 8
1069-166 Lisboa, Portugal
Tel: +351 21 792 4200
E-mail: tiago.g.mestre@gmail.com

Os autores apresentam um caso de um doente de 62 anos, saudável que refere o aparecimento de várias placas assintomáticas no couro cabeludo frontal e occipital, com três meses de evolução (Fig. 1). Negou qualquer nova medicação nos últimos dois anos e apenas referia história pessoal de dislipidemia e hipertensão arterial. Biópsias seriadas mostraram um infiltrado linfocitário moderado na derme, com uma deposição homogénea de mucinas na derme. Não se observou qualquer alteração da epiderme, unidades pilosebáceas ou granulomas (Fig. 2). A coloração com azul de Alcian revelou a presença de mucinas dispostas homogeneamente na derme



Fig 1 - Placas assintomáticas no couro cabeludo frontal e occipital, com três meses de evolução.

(Fig. 3). O exame objectivo, exames laboratoriais (incluindo imunoeletroforese das proteínas séricas e urinárias, auto-anticorpos, função tiroideia, função hepática e renal) foram normais. Investigação adicional com radiografia de tórax mostrou uma massa no lobo superior do pulmão esquerdo. A tomografia computadorizada, PET Scan (Fig. 4) e biópsia transtorácica confirmaram um adenocarcinoma primário do estágio IIIA pulmão (T4N0M0). O doente foi encaminhado para a cirurgia cardiotorácica e foi tratado com quimioterapia neo-adjuvante mais cirurgia com intenção curativa.

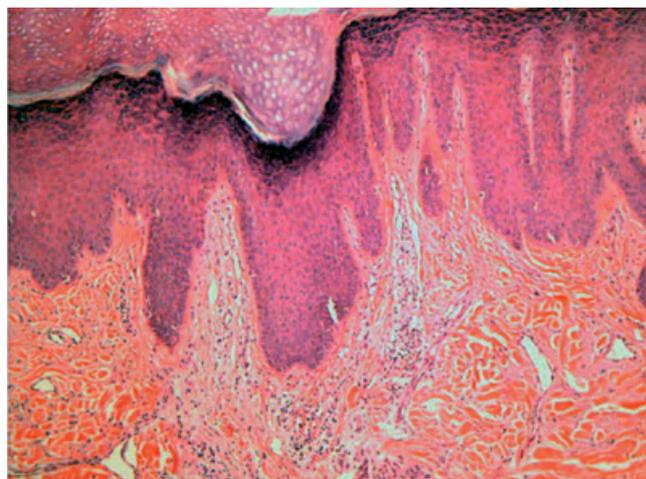


Fig 2 - O exame histopatológico de uma placa do couro cabeludo revelou um infiltrado linfocitário moderado na derme e o aumento dos espaços entre as fibras de colagénio devido à deposição de mucina (H&E, x100).

Qual o Seu Diagnóstico?

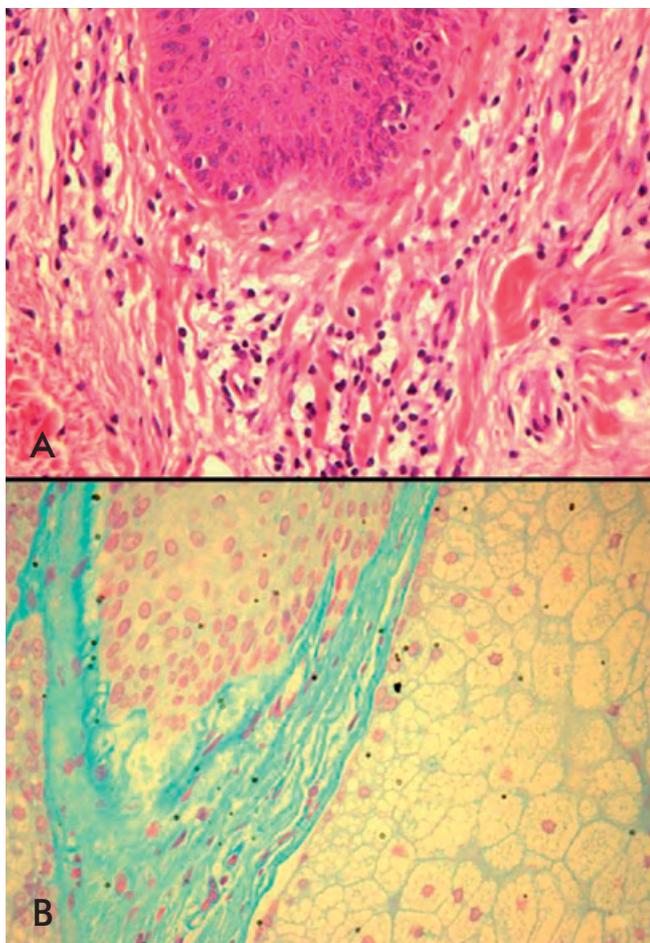


Fig 3 - Deposição homogênea de mucinas na derme com marcação positiva para o azul de Alcian (**B**). Sem alterações da epiderme, unidades pilosebáceas, sem eosinófilos, epidermotropismo ou granulomas (**A** - H&E, x400; **B** - Azul de Alcian, x400).

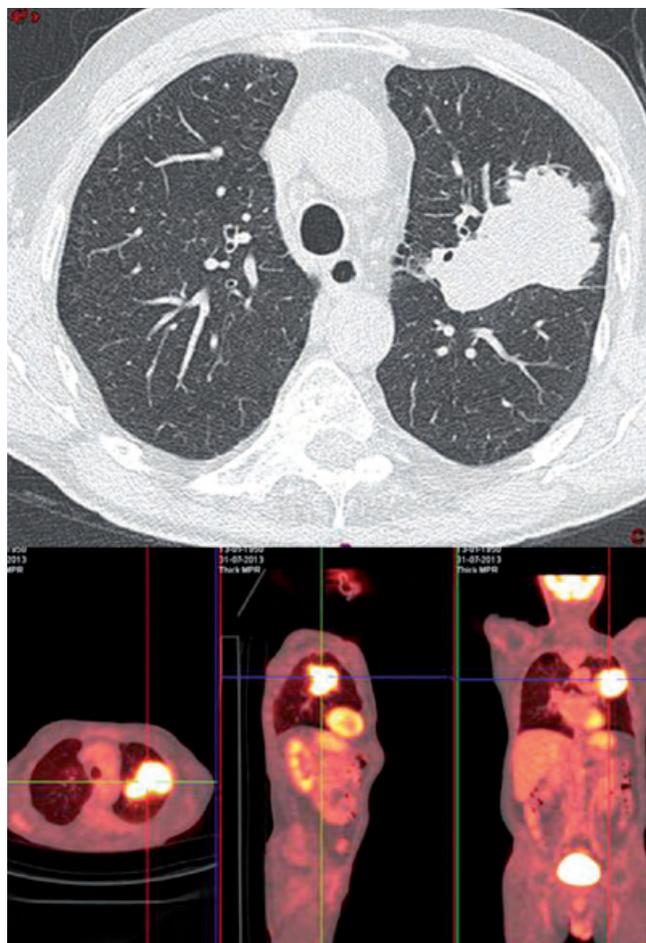


Fig 4 - Tomografia computadorizada, PET Scan e biópsia transtorácica posterior confirmaram um adenocarcinoma primário no lóbulo superior do pulmão esquerdo, estágio IIIA (T4NOMO).

QUAL O SEU DIAGNÓSTICO? DIAGNÓSTICO: MUCINOSE CUTÂNEA FOCAL

A mucinose cutânea focal é um padrão de reação histológica descrita em várias doenças, em que existe uma deposição focal anormal de mucinas na derme.

As mucinoses cutâneas podem ser classificadas de vários modos: primária ou secundária a outras doenças (incluindo neoplasias e doenças do tecido conjuntivo); pelo tipo de mucina; ou pela localização da mucina (focal, folicular, difusa, epitelial ou dérmica). As mucinas epiteliais têm glicosaminoglicanos neutros e ácidos, e são resistentes à hialuronidase. Coram positivamente com ácido periódico de Schiff (PAS), azul Alcian a pH

2,5, mas não com azul de toluidina. Mucinas dérmicas são PAS negativas, coram lilás com azul de toluidina a um pH de 4,0, azul com azul de Alcian a pH 2,5, e são sensíveis a hialuronidase¹.

A etiologia da mucinose cutânea focal é desconhecida. Supõe-se ser uma doença dos fibroblastos em que as citocinas e/ou imunoglobulinas podem aumentar a síntese de glicosaminoglicano pelos fibroblastos. A associação com doenças malignas, como no nosso caso, pode-se especular pela estimulação de fibroblastos por factores de crescimento e citocinas produzidas pelo tumor¹. Em uma vasta pesquisa no *PubMed* não conseguimos encontrar outros casos de associação entre adenocarcinoma do pulmão e mucinose cutânea focal.

Qual o Seu Diagnóstico?

Neste caso de mucinose focal do couro cabeludo, o diagnóstico diferencial deve ser feito com mucinose folicular (nem sempre presente com alopecia) e micose fungóide. Neste subtipo de mucinose, a mucina está no epitélio da bainha externa do pelo e glândulas sebáceas existindo um infiltrado linfocitário com foliculotropismo. A deposição de mucina em si é raramente proeminente e pensa-se que as células T estimulem a produção de mucina pelos queratinócitos. No nosso caso, nas várias biopsias apenas se detectou mucinas na derme e o infiltrado linfocitário não mostrou foliculotropismo².

O tratamento da mucinose cutânea focal secundária requer tratamento da doença de base. Muitas abordagens terapêuticas têm sido tentadas na mucinose cutânea primária, apesar de não existir tratamento de primeira linha mas publicações mais recentes indicaram uma evolução crônica, com lesões recorrentes ou persistentes na maioria dos doentes³. Relatos esporádicos incluem como tratamentos os corticosteroides tópicos, intralesionais e sistêmicos, retinóides tópicos ou sistêmicos, dapsona, interferão, ciclofosfamida, metotrexato, hidroxicloroquina, PUVA, anti-histamínicos, minociclina, terapia fotodinâmica e pimecrolimus⁴.

A mucinose cutânea focal pode ter um amplo espectro de apresentação clínica. Descrevemos este caso

para ilustrar uma apresentação incomum de mucinose cutânea focal do couro cabeludo (sem envolvimento folicular) e chamar a atenção para a importância de descartar uma doença associada, principalmente em pacientes idosos em que por vezes, um acompanhamento a longo prazo é necessário.

REFERÊNCIAS

1. Rongioletti F, Rebora A. Cutaneous mucinoses: Microscopic criteria for diagnosis. *Am J Dermatopathol* 2001; 23(3):257- 67. [PMID: 11391115]
2. Schneider SW, Metze D, Bonsmann G. Treatment of so-called idiopathic follicular mucinosis with hydroxychloroquine. *Br J Dermatol*. 2010 Aug; 163(2):420-3. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09759.x. [PMID: 20302581]
3. Brown HA, Gibson LE, Pujol RM, et al. Primary follicular mucinosis: long-term follow-up of patients younger than 40 years with and without clonal T-cell receptor gene rearrangement. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 856.
4. Bragg, J, Soldano AC, Latkowski, J. Papular mucinosis (discrete papular lichen myxedematosus). *Dermatology Online Journal*, 2008; 14(5). [PMID: 18627750]

Qual o Seu Diagnóstico?

LESÕES ANULARES NO ESCROTO

Leonor Ramos¹, Ana Brinca², Margarida Gonçalo³, Hugo Oliveira⁴, J Reis⁴, Américo Figueiredo⁵

¹Interna de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – HUC

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra - HUC

³Assistente Graduado Sénior, Chefe de Serviço, de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief of Dermatology and Venereology; Assistente Convidado/Invited Professor, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

⁴Assistente Hospitalar Graduado de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra - HUC

⁵Assistente Graduado Sénior, Director de Serviço, Professor Associado com Graduação/Consultant Chief of Dermatology and Venereology, Head of the Dermatology Department, Professor of Dermatology and Venereology, Coimbra University

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – HUC; Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

RESUMO – Um doente seropositivo para o VIH1 é observado com lesões múltiplas eritemato-violáceas com bordo elevado, confluentes, localizadas ao escroto. No corpo do pénis estavam presentes placas eritematosas ovaladas isoladas, com superfície não descamativa. As lesões evoluíam desde há 2 semanas e eram assintomáticas, sendo sugestivas de *granuloma annulare*. Concomitantemente haviam surgido lesões eritematosas maculosas ovaladas discretas, dispersas pelo tronco e membros superiores. Foi realizada biopsia cutânea de uma lesão escrotal que revelou infiltrado liquefóide de células mononucleadas, rico em plasmócitos. O sífilis screening foi positivo e RPR reactivo com título 1:256. Foi estabelecido o diagnóstico de sífilis secundária e o doente foi medicado com 3 injeções intramusculares de penicilina benzatínica (2.4 MU 1x/semana).

Nos doentes com co-infecção pelo VIH, a clínica da sífilis poderá ser mais exuberante e com apresentações clínicas atípicas. A sífilis, sendo “a grande imitadora”, deve ser um diagnóstico a considerar mesmo perante manifestações clínicas que evoquem outras entidades.

PALAVRAS-CHAVE – Escroto; Granuloma anular.

Dermatology Quiz

ANNULAR LESIONS RESTRICTED TO THE PENIS AND SCROTUM

ABSTRACT – A 30-year-old HIV1 positive male, presented with multiple erythematous-violaceous lesions, with elevated borders and an annular configuration, restricted to the penis and scrotum. The lesions were asymptomatic, evolved for 2 weeks, and clinically resembled *granuloma annulare*. He also had discrete erythematous papules in the trunk that appeared simultaneously.

A cutaneous biopsy was made and histopathology revealed a lichenoid infiltrate, mainly of plasma cells. Syphilis screening was positive, with a positive TPHA and a reactive RPR (titer of 1:256).

The diagnosis of secondary syphilis was established and the patient was submitted to treatment with 3 weekly doses of intramuscular benzathine penicillin (2.4 million units).

HIV co-infection can affect the initial presentation, disease course and hamper syphilis diagnosis. Syphilis, known as “the great imitator”, must be kept in mind, even before unusual presentations, especially in HIV positive patients.

KEY-WORDS – *Granuloma annulare*; Scrotum.

Qual o Seu Diagnóstico?

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 – Outubro/October 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

CASO CLÍNICO

Um doente do sexo masculino de 30 anos é observado na Consulta de Doenças Sexualmente Transmissíveis com múltiplas placas eritemato-violáceas, de configuração anular, com tamanhos variáveis entre 5 e 15 mm, bordo circinado elevado e bem definido, superfície lisa não descamativa, alguma das quais confluentes, localizadas ao escroto (Fig. 1). No corpo do pénis, observavam-se algumas placas eritematosas isoladas, ovaladas, com dimensões semelhantes às do escroto, com bordos papulosos, limites regulares e bem definidos, e superfície não descamativa (Fig. 1). As lesões eram assintomáticas e evoluíam desde há 2 semanas, sendo clinicamente sugestivas de *granuloma annulare*.

Dispersas pelo tronco e membros superiores, havia múltiplas lesões eritematosas assintomáticas maculosas ovaladas discretas, bem definidas, não confluentes, com dimensões próximas dos 10mm e superfície discretamente descamativa (Fig. 2). Não havia atingimento palmoplantar. O doente negava ulcerações genitais prévias, bem como lesões das mucosas oral e anal.

Como antecedentes pessoais relevantes destacava-se seropositividade para o VIH 1, sob terapia anti-retroviral tripla desde há um ano (tenofovir, emtricitabina, darunavir). A carga vírica era indetectável e a contagem de CD4 era superior a 500/mm³. O doente informou ter tido no último ano mais de 10 parceiros sexuais, sendo as relações sexuais na sua maioria desprotegidas (MSM).

Foi realizada biopsia cutânea por punch 5 mm de uma lesão escrotal que revelou infiltrado liquenóide de células mononucleadas, rico em plasmócitos (Fig. 3). Foi realizado sífilis screening com TPHA positivo e RPR reactivo com título 1:256.

Estabelecido o diagnóstico de sífilis secundária, o doente foi medicado penicilina G benzatínica (2.4 MU) a cada 7 dias durante 3 semanas, com resolução das lesões genitais e do tronco e descida do título de RPR para 1:64 ao final de 1 mês e 1:32 ao final de 3 meses. O doente abandonou as consultas ao final deste período de seguimento.

DISCUSSÃO

A sífilis, considerada “a grande imitadora”, é uma infecção sexualmente transmissível, sistémica e crónica, provocada pelo *Treponema pallidum*. Tem evolução flutuante, com episódios de doença activa e períodos de latência. É uma doença reemergente, com número crescente de casos.

As lesões anulares são apresentações pouco frequentes de sífilis, devendo ser diferenciadas de múltiplas outras entidades, das quais se destacam eritema multiforme, micoses superficiais, liquen plano, sarcoidose, *granuloma annulare* e *eritema gyratum*¹.

Actualmente, a sífilis e o VIH estão frequentemente associados, afectando grupos semelhantes². Nos doentes com co-infecção pelo VIH, as manifestações clínicas de sífilis poderão ser mais exuberantes e floridas, podendo apresentar-se com sintomas

Qual o Seu Diagnóstico?



Fig 1 - Lesões de configuração anular, confluentes, com bordos eritematosos elevados, de dimensões variáveis, localizadas ao escroto e corpo do pênis.

constitucionais mais marcantes e erupções cutâneas atípicas, dificultando o correto diagnóstico².

A co-infecção pelo VIH pode associar-se a maiores títulos de RPR (em provável relação com elevada estimulação clonal compensatória de células B)^{2,3}, progressão mais rápida para sífilis terciária, diminuição mais lenta dos títulos de RPR e maior incidência da reacção de Jarisch-Herxheimer, que não se verificou no nosso doente. Existem no entanto relatos de co-infecção VIH-sífilis nos quais as titulações de RPR



Fig 2 - Lesões papulosas eritematosas isoladas dispersas pelo tronco.

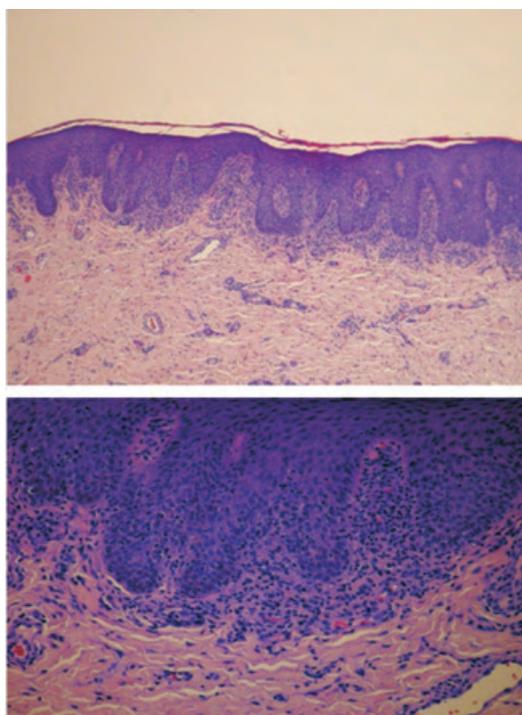


Fig 3 - Infiltrado de células mononucleadas na junção dermo-epidérmica, com a presença de plasmócitos (H&E 25x; H&E, 200x).

foram inicialmente negativas, explicados pela depressão imuno-humoral induzida pelo VIH^{2,3}.

O curso da sífilis pode também ser alterado no contexto da co-infecção VIH, já que a diminuição da imunidade celular aumenta o risco de progressão rápida para neurosífilis⁴ e a recorrência desta após o tratamento.

Qual o Seu Diagnóstico?

A biópsia cutânea pode assumir um papel fundamental, auxiliando o diagnóstico, sobretudo perante lesões atípicas³.

A penicilina G benzatínica permanece o tratamento de eleição em qualquer fase de evolução da doença⁴. Nos doentes seropositivos para o VIH com sífilis 1^{ária} ou 2^{ária} recente recomenda-se dose única de penicilina benzatínica 2.4 U intramuscular. No entanto, há quem preconize reformulação do esquema terapêutico, com a administração de 3 injeções i.m. em vez da dose única recomendada nos imunocompetentes⁴.

Os autores pretendem descrever um caso de co-infecção VIH-sífilis, com manifestações cutâneas atípicas, realçando a importância da necessidade de colocar esta hipótese de diagnóstico, mesmo perante lesões não características.

REFERÊNCIAS

1. Jiang G, Zhang L, Zhong L, Zheng J, Liu J. An illustrative case report of secondary syphilis with alopecia syphilitica, perianal condyloma latum, and granuloma annulare-like lesions. *Cutis*. 2013; 92(5):E13-5.
2. Oliveira F, Benicio K, Cerutti G, Natividade N, Nery J. Manifestações clínicas e sorológicas conflitantes de sífilis em coinfeção pelo HIV. *DST - J Bras Doenças Sex Transm*. 2011; 23(4):222-4.
3. Santana Azevedo WA, Campos do Carmo G, Quinete S, Carvalho CR, Souza Marques A. Sífilis exuberante em paciente co-infectado pelo HIV. *Med Cutan Iber Lat Am* 2009; 37(2):98-101.
4. Zetola N, Klausner JD. Syphilis and HIV infection: An Update. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:1222-8.

Qual o Seu Diagnóstico?

LESÕES PAPULO-NODULARES DOS MEMBROS INFERIORES

Leonor Ramos¹, MM Canelas², Ricardo Vieira³, JP Reis³, Óscar Tellechea⁴, Américo Figueiredo⁵

¹Interna de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra - HUC

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra - HUC

³Assistente Hospitalar Graduado de Dermatologia e Venereologia /Graduated Consultant, Dermatology and Venereology; Assistente Convidado/Invited Professor, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

⁴Assistente Graduado Sénior, Chefe de Serviço, de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief of Dermatology and Venereology; Assistente Convidado/Invited Professor, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

⁵Assistente Graduado Sénior, Director de Serviço, Professor Associado com Graduação/Consultant Chief of Dermatology and Venereology, Head of the Dermatology Department, Professor of Dermatology and Venereology, Coimbra University

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – HUC; Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Trabalho foi apresentado como Poster/ Presented as a Poster, Congresso Nacional da SPDV, 2010.

RESUMO – As doenças perfurantes caracterizam-se por eliminação transepidermica de queratina ou de componentes do tecido conjuntivo dérmico. A dermatose perfurante adquirida atinge sobretudo doentes com diabetes mellitus (DM) e insuficiência renal crónica (IRC), especialmente sob diálise.

Um doente do sexo masculino de 86 anos de idade, com antecedentes de DM2, é observado com múltiplas lesões pruriginosas, papulosas e papulo-nodulares, de coloração eritemato-violácea, com crosta central. As lesões localizavam-se a ambos os membros inferiores e tinham 2 meses de evolução. A biópsia realizada mostrou solução de continuidade epidérmica preenchida por material fibroso e células picnóticas, com eliminação de feixes de fibras de colagénio verticalizadas (coloração de Van-Gieson). O doente foi medicado com retinóide tópico, com melhoria das lesões cutâneas.

PALAVRAS-CHAVE – Doenças da pele; Dermatoses perfurantes.

Dermatology Quiz

PAPULO-NODULES LOCATED TO BOTH LOWER EXTREMITIES

ABSTRACT – Perforating diseases are characterized by transepidermal elimination of degenerated material, including collagen or elastic fibers. Acquired perforating dermatosis affects patients with diabetes mellitus or renal disease, especially under dialysis.

An 86-year-old diabetic patient presents with very pruritic erythematous-violaceous papules and papulo-nodules, with a central crust. Lesions were evolving for 2 months and were located to both lower extremities. The biopsy revealed a depression with fibrinous material and picnotic cells. Van-Gieson coloration showed elimination of vertical collagen bundles. The patient was treated with topical retinoid, with complete resolution.

KEY-WORDS – Perforating dermatosis; Skin diseases.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Qual o Seu Diagnóstico?

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

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

CASO CLÍNICO

Um doente do sexo masculino de 86 anos recorre à consulta por elementos papulosos e papulo-nodulares de coloração eritemato-violácea, com escamo-crosta central e restos de aparente hiperqueratose em eliminação. As lesões eram simétricas, localizadas de forma extensa a ambos os membros inferiores, estendendo-se desde o dorso dos pés até ao terço médio das coxas (Fig. 1). O doente referia queixas de prurido intenso. As evoluíam desde há 2 meses e havia já sido efectuado tratamento com dermocorticóide de potência elevada por um período de 3 semanas, sem melhoria.

Como antecedentes pessoais relevantes destacava-se hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2 não insulinotratada com mais de 10 anos de evolução e hipertrofia benigna da próstata.

Analiticamente havia apenas elevação da creatinina 1,5mg/dl (N <0.9md/dl). O restante estudo analítico não revelou alterações e a serologia para HCV foi negativa.

Foi realizada biópsia incisional que revelou depressão com solução de continuidade da epiderme preenchida por queratina, restos de material fibroso fragmentado e células picnóticas. Os limites laterais da solução de continuidade eram bem demarcados, com fundo rectilíneo. Havia infiltrado inflamatório de polinucleares e fibras de colagénio com eixo maior verticalizado que se prolongavam pela epiderme (Fig. 2). Foi efectuada da coloração adicional com coloração de Verhoeff-van Gieson que evidenciou a eliminação transepidérmica de feixes de fibras de colagénio verticalizadas (Fig. 3).

Foi feito o diagnóstico de dermatose perfurante adquirida, e o doente foi medicado com isotretinoína



Fig 2 - Pápulas e papulo-nódulos eritematosos, com escamo-crosta central aderente, localizados a ambos os membros inferiores.

0.1% solução cutânea id. Houve resolução total das lesões após 2 meses de tratamento, sem recorrência ao final de um ano de tratamento.

Qual o Seu Diagnóstico?

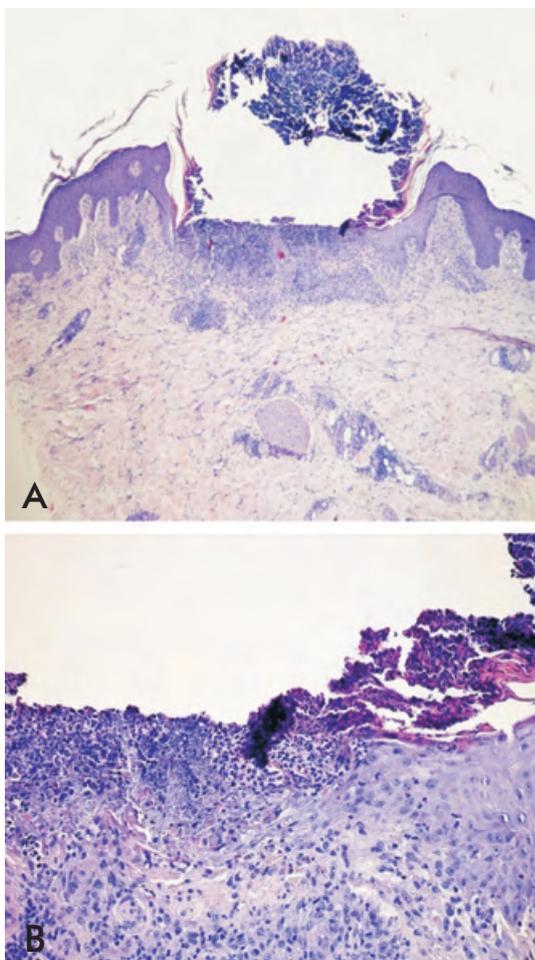


Fig 2 - A - Depressão da epiderme com solução de continuidade preenchida por rolhão de material queratósico e infiltrado inflamatório com células picnóticas e restos nucleares (H&E, 10x) B - Pormenor do limite lateral da depressão com fundo rectilíneo, com infiltrado inflamatório de polimorfonucleares, células picnóticas e fibras de colagénio com eixo maior verticalizado. A epiderme está ausente na base da depressão (H&E, 200x).

DISCUSSÃO

As doenças perforantes caracterizam-se por eliminação transepidérmica de queratina ou de componentes do tecido conjuntivo dérmico alterado. Segundo alguns autores existem 4 tipos clássicos de dermatoses perforantes: *elastosis perforans serpiginosa*, colagenose perforante reactiva, foliculite perforante e doença de Kyrle. A classificação nas diferentes patologias é feita consoante o tipo de disruptura da epiderme e a natureza do material eliminado¹⁻³. No entanto, segundo Rapini,

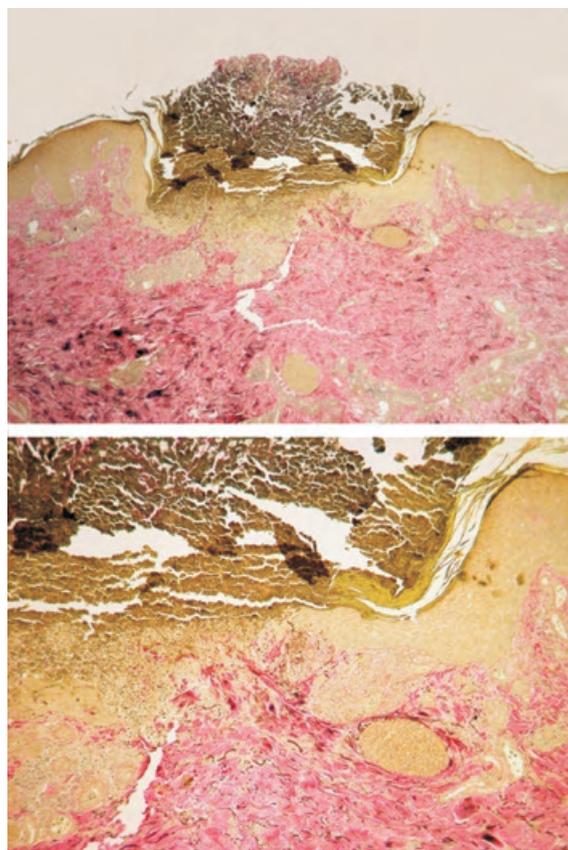


Fig 3 - Coloração de Verhoeff-van Gieson – eliminação de fibras de colagénio verticalizadas na base da ulceração (H&E, 10x e 200x).

existem apenas 3 tipos major de dermatoses perforantes: *elastosis perforans serpiginosa*, colagenose perforante reactiva e dermatose perforante adquirida⁴.

A *elastosis perforans serpiginosa* é uma doença rara que se inicia na infância, estando em 40% dos casos associada a outras doenças genéticas como o Síndrome de Down, Síndrome de Ehlers-Danlos, osteogénese imperfeita, Síndrome de Marfan, entre outras⁴. As lesões de EPS são pápulas queratósicas, com configuração anular ou serpiginosa, localizadas à face lateral do pescoço, face, MS e outras áreas flexurais. Histologicamente caracteriza-se pela eliminação transepidérmica de fibras elásticas⁴.

A colagenose perforante reactiva é uma doença familiar rara que se manifesta na infância. Caracteriza-se por pápulas eritematosas umbilicadas com tampão queratósico central aderente localizadas aos membros superiores e mãos. A eliminação é, no entanto, de fibras de colagénio alteradas^{1,2,4}.

No caso da foliculite perforante (FP) observam-se

Qual o Seu Diagnóstico?

pápulas foliculares eritematosas, observando-se histologicamente perfuração infundibular e eliminação de componentes foliculares necróticos, associados ou não a eliminação de fibras de colagénio ou fibras elásticas. Rapini defende que esta não é uma entidade específica, podendo tratar-se apenas de foliculites com ruptura folicular⁴.

A doença de Kyrle é uma entidade controversa, permanecendo a dúvida se se trata de uma entidade distinta ou de um subtipo da dermatose perforante adquirida^{1,2,4}.

A dermatose perforante adquirida (DPA) é uma doença rara que engloba as dermatoses perforantes que surgem em indivíduos de idade adulta com patologias sistémicas associadas. Pode adquirir aspectos clínicos e histológicos diversos, muitas vezes semelhantes aos dos subtipos clássicos. Apesar de a etiologia não ser ainda clara, há factores (como o prurido, fenómeno de Koebner e localização das lesões a áreas sujeitas a traumatismo) que sustentam que o trauma superficial e a microvasculopatia possam ter um papel importante na patogénese da DPA^{1,3}.

Clinicamente manifesta-se por pápulas ou nódulos firmes (2-10mm), muitas vezes umbilicados, com tampão central queratósico. Há, na maioria dos casos, prurido associado, bem como fenómeno de Koebner³. O número de lesões é variável, sendo a localização mais frequente a superfície extensora dos membros inferiores. Pode também haver lesões a nível dos membros superiores, tronco e cabeça^{1,4}.

O estudo histológico é também heterogéneo, com eliminação transepidérmica de fibras de colagénio, fibras elásticas e queratina em graus e proporção variáveis¹. As colorações de Voerhoeff van-Gieson e tricrómio de Masson tornam-se úteis na distinção do material em eliminação. A coloração de Voerhoeff van-Gieson torna-se a coloração mais útil já que permite a distinção entre fibras elásticas (que coram de negro) e colagénio (que coram de vermelho).

A DPA ocorre classicamente em doentes com insuficiência renal crónica (IRC), especialmente em programa de diálise, e diabetes mellitus. No entanto, já foi descrita em associação a outras patologias como

neoplasias, doenças hepáticas (nomeadamente HCV, HBV, esteatohepatite), doenças endócrinas (hipotireoidismo, hiperparatiroidismo), SIDA, tuberculose ganglionar, aspergilose pulmonar, neurodermatite, dermatite atópica e sarcoptose^{1,2}.

O tratamento é muitas vezes insatisfatório. O controlo do prurido torna-se essencial, não só na melhoria da qualidade de vida, mas também no controlo das lesões cutâneas, considerando que o acto de coçar está directamente envolvido no aparecimento de novas lesões.

De entre as opções possíveis destacam-se corticóides tópicos e sistémicos, retinóides tópicos e orais, antibióticos e metotrexato. A fototerapia (nbUVB ou PUVA) é uma alternativa útil nos doentes com IRC, melhorando significativamente o prurido⁴. Existem também relatos de resposta à utilização de alopurinol no tratamento desta entidade².

Os autores pretendem lembrar esta patologia rara cujo diagnóstico diferencial com outras patologias que cursam com pápulas e nódulos se torna, por vezes, complexo. Reitera-se também a importância da histopatologia para fazer o diagnóstico definitivo e a distinção entre as restantes dermatoses perforantes.

REFERÊNCIAS

1. Saray Y, Seçkin D, Bilezikçi B. Acquired perforating dermatosis: clinicopathological features in twenty-two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20:679-88.
2. Hoque SR, Ameen M, Holden AC. Acquires reactive perforating collagenosis: four patients with a giant variant with allopurinol. *Br J Dermatol.* 2006; 154:759-62.
3. Hong SB, Park JH, Ihm CG, Kim MI. Acquired perforating dermatosis in patients with chronic renal failure and diabetes mellitus. *J Korean Med Sci.* 2004; 19:283-8.
4. Rapini R. Perforating Diseases. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology.* 2nd ed. Amsterdam: Mosby Elsevier; 2008.p.1461-7.

PROVÁVEL RELAÇÃO ENTRE DUAS DOENÇAS AUTO-IMUNES: ESCLEROSE MÚLTIPLA E PENFIGOIDE BOLHOSO

Cristina Resende¹, Catarina Araújo¹, Ana PaulaVieira², Celeste Brito³

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology.

²Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant Dermatology and Venereology.

³Chefe 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

PALAVRAS-CHAVE – Esclerose múltipla; Penfigoide bolhoso.

A PROBABLY RELATIONSHIP BETWEEN TWO AUTO-IMMUNE DISEASES: MULTIPLE SCLEROSIS AND BULLOUS PEMPHIGOID

KEY-WORDS – Multiple sclerosis; Pemphigoid, bullous.

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.^a Cristina Resende

Serviço de Dermatovenereologia

Hospital de Braga

Sete Fontes – São Victor

4710-243 Braga, Portugal

E-mail: cristinapresende@gmail.com

Apresenta-se uma doente do sexo feminino, 74 anos, internada no Serviço de Dermatologia por bolhas tensas, de conteúdo seroso, com 1-4cm de maior diâmetro, sobre pele normal e eritematosa, localizadas no tronco, membros superiores e inferiores, com 4 semanas de evolução (Fig. 1 A e B).

A biópsia incisional de uma bolha no tronco demonstrou uma bolha subepidérmica, com infiltrado

constituído por neutrófilos e eosinófilos (Fig. 1 C e D).

A imunofluorescência direta revelou depósitos lineares de imunoglobulina G e de complemento C3 na junção dermo-epidérmica, confirmando o diagnóstico de PB. Instituiu-se o tratamento com prednisolona 60mg/dia, com desmame progressivo em 9 meses e azatioprina 100mg/dia, com melhoria da sintomatologia.

Nos antecedentes pessoais destacamos o diagnóstico

Carta ao Editor

de esclerose múltipla (EM) aos 40 anos, da qual resultou tetraparésia espástica dos membros inferiores, estando atualmente medicada com baclofeno. Ao exame objetivo observava-se, ainda, uma úlcera de decúbito no calcanhar direito.

A EM é uma doença autoimune, crônica, desmielinizante, do sistema nervoso central^{1,2}.

O penfigoide bolhoso (PB) é a dermatose bolhosa autoimune mais comum^{1,2}. Os doentes têm anticorpos dirigidos a duas glicoproteínas hemidesmossômicas: PB 230 e PB180^{2,4}. Na literatura estão descritos cerca de 55 casos do aparecimento de PB em doentes com doenças desmielinizantes^{2,4}.

A literatura sugere que a toma de baclofeno, a tetraparésia, as úlceras de decúbito e a imunidade podem desencadear o aparecimento de PB, em doentes com EM^{3,5}. Na nossa doente é pouco provável que o baclofeno, ou a tetraparésia sejam responsáveis pelo PB, pois não há relação temporal entre os eventos e a doente melhorou, apesar da continuação do tratamento com baclofeno.

A associação imunológica entre as duas patologias é a hipótese mais provável. Existem duas isoformas do antígeno PB (AGPB 1): uma epitelial (AGPB1-e) e uma neuronal.

(AGPB1-n). As alterações do sistema nervoso central no decurso da EM podem expor a isoforma neuronal e despoletar uma reação imunitária que, por reação imunológica cruzada pode desencadear PB, explicando a associação entre as duas patologias auto-imunes^{1,4}.

Onze por cento dos doentes com EM têm anticorpos

contra a proteína recombinante AGPB 1-e no líquido cefalorraquidiano, podendo ocorrer a formação de anticorpos contra as variantes neuronais do AGPB 1, provavelmente por difusão de epítopos intermoleculares²⁻³.

Apresentamos este caso pelo interesse da associação entre estas duas patologias auto-imunes.

REFERÊNCIAS

1. Stinco G, Mattighello P, Zanchi M, Patrone P. Multiple sclerosis and bullous pemphigoid: a casual association or a pathogenetic correlation? *Eur J Dermatol.* 2002; 12:186-8.
2. Peramiquel L, Barnadas MA, Pimentel CL, García Muret MP, Puig LL, Gelpí C, et al. Bullous pemphigoid and multiple sclerosis: A report of two cases with ELISA test. *Eur J Dermatol.* 2007; 17:62-6.
3. Taghipour K, Kirtschig G, Palace J, Groves RW, Venning V, Wojnarowska F. The association of multiple sclerosis with bullous pemphigoid: is there a shared antigen response? *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:160-1
4. Langan SM, Groves RW, West J. The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol.* 2011; 131(3):631-6.
5. Stinco G, Codutti R, Scarbolo M, Valent F, Patrone P. A retrospective epidemiological study on the association of bullous pemphigoid and neurological diseases. *Acta Derm Venereol.* 2005; 85:136-9.

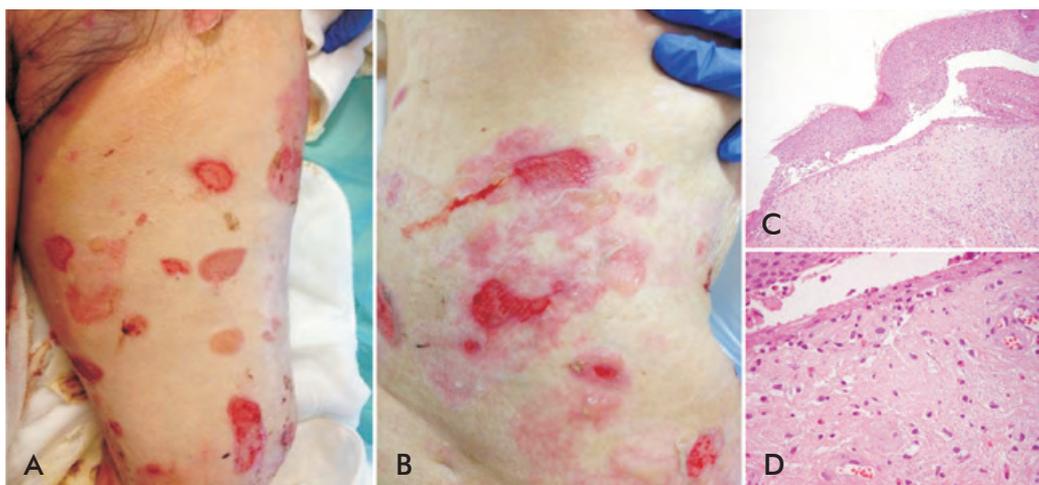


Fig 1 - Bolhas tensas localizadas na coxa esquerda e no abdômen (A e B); A histologia revelou uma vesícula subepidérmica, com um infiltrado inflamatório, composto de neutrófilos e ocasionalmente eosinófilos (C e D).

URIAGE

EAU THERMALE

BARIÉSUN XP

SPF 120, UVA* 65

EFICÁCIA COMPROVADA CLINICAMENTE:

- Desaparecimento do **ERITEMA ACTÍNICO CRÓNICO** em 100% dos doentes em 1 mês
- Nenhum agravamento das **LESÕES PIGMENTADAS**
Diminuição do número e tamanho das lesões
- Nenhum novo **TUMOR CUTÂNEO**
em 1 ano de estudo em *Xeroderma pigmentosum*



A MÁXIMA FOTOPROTEÇÃO

SEM OCTOCRILENO • SEM ÁLCOOL • SEM PARABENOS

*(PPD medido in vivo)