



Bernardino António Gomes

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

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

Volume 73 - Número 2 - Abril / Junho de 2015



Permite voltar a dançar...¹

Melhora a qualidade de vida¹

Controla os sinais e sintomas¹

HUMIRA[®] melhora a qualidade de vida dos doentes com psoríase em placas moderada a grave, atuando na PELE e PARA ALÉM DA PELE.¹

1- RCM HUMIRA

HUMIRA[®], CANETA (Adalimumab)

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

Nome do medicamento: Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia.

Composição Qualitativa e Quantitativa: Cada caneta pré-cheia para injetáveis de 0,8 ml para dose única contém 40 mg de adalimumab.

Indicações Terapêuticas: Humira, caneta em adultos está indicado na artrite reumatoide ativa moderada a grave, espondilite axial grave sem evidência radiográfica de EA, artrite psoriática ativa e progressiva, espondilite anquilosante ativa grave, colite ulcerosa ativa moderada a grave, doença de Crohn ativa moderada a grave, psoríase crónica em placas, moderada a grave, em crianças ou adolescentes está indicado na artrite idiopática juvenil poliarticular ativa a partir dos 2 anos de idade, na artrite relacionada com esteite ativa e na doença de Crohn ativa grave a partir dos 6 anos.

Posologia e modo de administração: O tratamento com Humira deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas experientes no diagnóstico e tratamento das patologias para as quais está indicado e os doentes devem receber um cartão de segurança especial. Administração por via subcutânea. Adultos: Na artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante, espondilite axial sem evidência radiográfica de EA e artrite idiopática juvenil poliarticular (a partir dos 13 anos de idade) a dose recomendada de Humira caneta é de 40 mg de adalimumab, em semanas alternadas, em dose única, devendo manter-se o tratamento com metotrexato; Na doença de Crohn e na psoríase, a dose de indução inicial recomendada é de 80 mg de adalimumab, seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Na doença de Crohn pode, se houver necessidade, ser usada inicialmente a dose de 160 mg na semana 0 (quatro injeções num dia ou duas injeções por dia em dois dias consecutivos), e de 80 mg na semana 2; Na colite ulcerosa a dose recomendada de indução é de 160 mg de adalimumab na Semana 0 e de 80 mg na Semana 2. A dose de manutenção é de 40 mg em semanas alternadas. Alguns doentes, com diminuição de resposta terapêutica, podem beneficiar com uma dose de 40 mg todas as semanas. Idosos: Não é necessário efetuar ajustes posológicos. Humira não foi estudado em doentes com insuficiência renal e/ou hepática. População pediátrica: Na artrite idiopática juvenil poliarticular (dos 2 aos 12 anos de idade), a dose recomendada de Humira é de 24 mg/m² de área de superfície corporal, em semanas alternadas até um máximo de 20 mg de adalimumab (entre 2 e <4 anos) e até um máximo de 40 mg de adalimumab (entre 4-12 anos), sendo o volume de injeção selecionado com base na altura e peso das crianças; (entre os 13-17 anos de idade), a dose de 40 mg de Humira é administrada em semanas alternadas independentemente da área de superfície corporal. Na Artrite relacionada com esteite (com 6 e mais anos de idade) a dose recomendada de Humira é de 24 mg/m² de área de superfície corporal, em semanas alternadas até uma dose máxima única de 40 mg de adalimumab. Na doença de Crohn pediátrica a dose recomendada de Humira em doentes pediátricos (com peso inferior a 40 Kg) é de 40 mg na semana 0, seguida de 20 mg em semanas alternadas; (com peso superior a 40 Kg) é de 80 mg na 1ª semana, seguida de 40 mg em semanas alternadas; Pode ser usada, para uma resposta mais rápida à terapêutica, uma dose de indução de 80 mg ou 160 mg, seguida de 40 mg ou 80 mg respetivamente.

Contra-indicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes. Tuberculose ativa ou outras infeções graves, nomeadamente, sepsis e infeções oportunistas. Insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III/IV da NYHA).

Advertências e precauções especiais: De forma a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, a marca registada e o número de lote do medicamento administrado devem ser claramente registados. Em caso de infeções (Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para despiste de infeções, incluindo tuberculose, antes, durante e após o tratamento com Humira), infeções graves (ex. tuberculose, infeções bacterianas, fúngicas, parasitárias, virais invasivas ou outras infeções oportunistas - a administração de Humira deve ser interrompida se um doente desenvolver uma nova infeção grave), reativação da hepatite B, efeitos neurológicos, reações alérgicas, imunossupressão, doenças linfoproliferativas e neoplasias, reações hematológicas, vacinação (doentes tratados com Humira podem receber vacinas concomitantes, exceto vivas), insuficiência cardíaca congestiva, processos autoimunes, administração concomitante de biológicos DMARDs ou antagonistas-TNF, intervenções cirúrgicas, obstrução do intestino delgado. Nos idosos com mais de 65 anos de idade a frequência de infeções graves foi superior à de doentes com idade inferior a 65 anos.

Interações medicamentosas: Com anakinra e abatacept.

Efeitos indesejáveis: As reações adversas mais frequentemente notificadas incluem infeções (tais como nasofaringite, infeção do trato respiratório superior e sinusite), reações no local da injeção (eritema, prurido, hemorragia, dor ou edema), cefaleias e dor musculoesquelética. Foram notificadas reações adversas graves com Humira, Antagonistas-TNF, tais como Humira, atuam no sistema imunitário e a sua utilização pode afetar os mecanismos de defesa contra infeções e cancro. Durante o tratamento com Humira, foram também notificadas infeções fatais e potencialmente fatais (incluindo sepsis, infeções oportunistas e TB), reativação de HBV e várias neoplasias (incluindo leucemia, linfoma e HSTCL). Foram também notificadas reações graves hematológicas, neurológicas e autoimunes, incluindo casos raros de pancitopenia, anemia aplásica, perturbações desmielinizantes do sistema nervoso central e periférico, lúpus, doenças tipo lúpus e síndrome de Stevens-Johnson.

Revisão do texto: Set2014 (V127).

Representante local do titular da AIM - AbbVie, Lda, Estrada de Alfragide, 67 - Alfragide - Edifício D - 2610-008 Amadora, Portugal.

Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita.

Regime especial de participação: 100% (Despacho n.º 18419/2010, de 2/12, na sua redação atual e Despacho n.º 9767/2014, de 29/07).

Consultar o Resumo das Características do Medicamento antes de prescrever e sempre que necessite de informações complementares.

Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da AIM.

abbvie

AbbVie, Lda.

Estrada de Alfragide, 67 Alfragide - Edifício D | 2610-008 Amadora | Tel. 211 908 400 | Fax. 211 908 403

Contribuinte e Matriculada na Conservatória do Reg. Com. da Amadora n.º 510 229 050 | Capital Social 4.000.000€



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: "Dermatomiosite com doença intersticial pulmonar – Uma associação com anti-MDA-5?".
Proveniência: Leonor Ramos e cols., Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, 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 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

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

(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 enviesar o trabalho.

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

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

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

Consentimento Informado e Aprovação Ética

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 **Recommendations 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>).

Copyright / Direitos Autorais

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

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

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

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

Todos os Autores devem assinar

Data:

Nome (maiúsculas):

Assinatura:

Arbitragem Científica / Peer Review

Todos os manuscritos passam por avaliação do editor científico.

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

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

Os manuscritos aprovados pelo editor serão revistos por 2 consultores científicos peritos na área específica. Outros

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

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>), nomeada-mente as declarações CONSORT e suas extensões (estudos aleatorizados, <http://www.consort-statement.org/>), STROBE (estudos observacionais como estudos de coortes, 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>

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

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

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.

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 ($^{\circ}\text{C}$) 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

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

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)

1. Com Autores:

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

2. Com editor:

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

Capítulo de monografia:

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

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 (abreviaturas, 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 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 retracções 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.

Normas de Publicação/ Instruções aos Autores

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.councilscienceeditors.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:

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 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

Guidelines for Authors

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 Venereol during 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 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

Guidelines for Authors

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 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.

Guidelines for Authors

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-analyzes, <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)

- Article Title in English and in Portuguese – Article's title shall be short, clear and straightforward. When needed, a subtitle may be used.
- 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.
- Disclosure of funding received for the work from any organizations. Provide both the name and location of each funding agency/source.
- Name, mailing address, phone and fax numbers, and e-mail address of the corresponding author.
- An Abbreviated Title (running head) that states the essence of the article (< 50 characters).

Second Page

- Title
- 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.

- 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.

Guidelines for Authors

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

Continuing Medical Education: Articles on themes that are of scientific and dermatological interest, which aim for up-to-date research. The article must contain: a structured abstract; at least 30 recent bibliographic references. Up to 10 Tables/Figures are allowed. The text should not exceed 3,500 words, excluding illustrations and references. The end of the text should feature an assessment test of questions evaluating what you learn.

Review articles: Review articles will be commissioned by the editor. However, authors interested in presenting a review article are welcomed to contact the editor. This is an article elaborated by professionals with recognized experience in issues of special interest to Dermatology. Review articles should not exceed 4,000 words, excluding illustrations and references. There should be at least 50 and no more than 100 bibliographic references of recent papers. It must contain a Portuguese and 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 these two subspecialties with interest to dermatology. The text should not exceed 1,000 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 abbreviation stands should precede the abbreviation's first use.

All measurements must comply with the International System of Units (SI). Temperatures should be given in degree Celsius ($^{\circ}$ 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 nonstandard 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.

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>).

Guidelines for Authors

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 [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

Guidelines for Authors

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 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

EDUCAÇÃO MÉDICA CONTÍNUA

Ensaio Clínico em Dermatologia – Parte II

Artur César, Alberto Mota, Filomena Azevedo 185

ARTIGOS DE REVISÃO

Aloe Vera nas Queimaduras Cutâneas: Uma Moda ou uma Evidência?

Carina C. Pereira, Ana Rita Reis, Diana Pinho Cruz, Sarah Cardoso 193

Abordagem Terapêutica do Sarcoma de Kaposi – A Importância da Multidisciplinaridade

André Mansinho, Daniela Macedo, Beatriz Nunes, Isabel Fernandes, Marília Jorge, João Borges-Costa 199

Onicomicose e Psoríase Ungueal

Pedro Miguel Da Costa Silva, Glória Cunha Velho 211

ARTIGOS ORIGINAIS

Onicomicose em Doentes com Psoríase – Uma Entidade Subestimada?

Ana Brasileiro, Célia Galhardas, Ana Fidalgo, Margarida Apetato 219

Recidiva de Melanoma após Técnica do Gânglio Sentinela Negativa – Estudo Retrospectivo

Helena Toda Brito, Teresa Rodrigues, Ermelindo Tavares, Joana Parente, César Martins, Luís Ferreira 227

Evidências Clínicas de Campo de Cancerização Associado às Queratoses Actínicas – Dados da Microscopia Confocal

Nuno Menezes 237

Uso de Glicocorticoides em Casos de Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica no Hospital Nossa Senhora da Conceição – Março de 2007 a Agosto de 2014

Mariana Palazzo Carpena, Bruna Maggioni Buseti, Camila Britto Rodrigues, Lílian Moraes Ferreira, Paola Cavalheiro Herbstrith 247

Terapêutica Fotodinâmica no Tratamento do Carcinoma Basocelular – Experiência do Hospital de Braga

Cristina Resende, C. Araújo, R. Santos, C. Macedo, Celeste Brito 253

DERMATOSCOPIA

Melanoma? Observe mais Perto

Fernando Mota, Inês Lobo, Yolanda Mahia, Virgílio Costa, Manuela Selores 259

DERMATOLOGIA CIRÚRGICA

Combinação de Técnicas Simples para Reconstrução de um Defeito Complexo da Asa do Nariz após Cirurgia de Mohs

Tiago Mestre, Daniela Cunha, Jorge Cardoso 263

Sumário

GRUPO PARA O ESTUDO E INVESTIGAÇÃO DAS DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS (GEIDST)

Infecção por *Neisseria gonorrhoeae* na Consulta de IST do Hospital de Curry Cabral – Análise Retrospectiva de 8 anos (2006-2013)

Pedro Mendes-Bastos, Helena Toda Brito, Isaura Rodrigues, Teresa Pina, Cândida Fernandes, Ana Rodrigues, Jorge Cardoso 267

GRUPO PORTUGUÊS PARA O ESTUDO DAS DERMITES DE CONTACTO

Hipersensibilidade Retardada a Metais de Prótese Total do Joelho – Uma Realidade a Ter em Conta

Leonor Ramos, Pedro Simões, Margarida Gonçalo 275

CASOS CLÍNICOS

Pitíriase Rubra Pilar

Luana Pizarro Meneghello, Fernanda Silveira Costa, Daniela de Abreu e Silva Martinez, Aline Morales De Domenico, Fernanda Tardelli Sanchez Tatsch, Flávia Feitosa Seródio Araújo 279

Dermatiomiosite com Doença Intersticial Pulmonar – Uma Associação com Anti-MDA-5

Leonor Ramos, Miguel Gouveia, José Carlos Cardoso, Margarida Robalo Cordeiro 283

Vasculite Cutânea Leucocitoclásica induzida pelo Propiltiouracilo

Diogo Matos, Hugo Barreiros, Ricardo Coelho, Elvira Bártolo, Ana Glória Fonseca, Vitória Cunha 287

Estudo da Hipersensibilidade a Anti-Inflamatórios Não Esteróides e Teste de Ativação de Basófilos

Jorge Viana, Sofia Vale Pereira, Carlos Loureiro, Anabela Mota Pinto, Ana Todo-Bom 293

Vasculopatia Trombótica de Causa Infeciosa

Ana Gameiro, Inês Coutinho, José Carlos Cardoso, Américo Figueiredo 299

QUAL O SEU DIAGNÓSTICO?

Lesão Congénita do Dorso do Nariz

Leonor Ramos, Rita Gameiro, J.C. Cardoso, Oscar Tellechea, Angelina Moreno 305

Dermatose Comum no Passado, mas que ainda Desafia os Dermatologistas

Alexandre Sisnando, Giuseppe Pertoti de Figueiredo, Alef Andrade Maia, Elaine Dias Melo, Fabio Francesconi 309

CARTA AO EDITOR

Doença de Orf

Helena Toda Brito, Ermelindo Tavares, João Aranha 313

CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION

Clinical Trials in Dermatology – Part II

Artur César, Alberto Mota, Filomena Azevedo 185

REVIEW ARTICLES

Aloe Vera in Skin Burns: A New Trend or an Evidence?

Carina C. Pereira, Ana Rita Reis, Diana Pinho Cruz, Sarah Cardoso 193

Management and Treatment of Kaposi's Sarcoma – The Importance of the Multidisciplinary

André Mansinho, Daniela Macedo, Beatriz Nunes, Isabel Fernandes, Marília Jorge, João Borges-Costa 199

Onychomycosis and Nail Psoriasis

Pedro Miguel Da Costa Silva, Glória Cunha Velho 211

ORIGINAL ARTICLES

Onychomycosis in Psoriatic Patients – An Underestimate Finding?

Ana Brasileiro, Célia Galhardas, Ana Fidalgo, Margarida Apetato 219

Recurrence of Melanoma Following a Negative Sentinel Lymph Node Biopsy – A Retrospective Study

Helena Toda Brito, Teresa Rodrigues, Ermelindo Tavares, Joana Parente, César Martins, Luís Ferreira 227

Clinical Evidence of Human Skin Field Cancerization associated with Actinic Keratoses – Data from Confocal Microscopy

Nuno Menezes 237

Glucocorticoid Use in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis cases in Hospital Nossa Senhora da Conceição – March 2007 to August 2014

Mariana Palazzo Carpena, Bruna Maggioni Buseti, Camila Britto Rodrigues, Lílian Moraes Ferreira, Paola Cavalheiro Herbstrith 247

Photodynamic Therapy in the Treatment of Basal Cell Carcinoma – Experience of Braga's Hospital

Cristina Resende, C. Araújo, R. Santos, C. Macedo, Celeste Brito 253

DERMOSCOPY

Melanoma? Look Closer

Fernando Mota, Inês Lobo, Yolanda Mahia, Virgílio Costa, Manuela Selores 259

SURGICAL DERMATOLOGY

Combination of Simple Techniques for Reconstruction of a Complex Ala of Nose Defect after Mohs Surgery

Tiago Mestre, Daniela Cunha, Jorge Cardoso 263

Contents

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

Neisseria Gonorrhoeae Infection in a STD Clinic, Hospital de Curry Cabral – 8 years Retrospective Study (2006-2013)

Pedro Mendes-Bastos, Helena Toda Brito, Isaura Rodrigues, Teresa Pina, Cândida Fernandes, Ana Rodrigues, Jorge Cardoso 267

PORTUGUESE GROUP FOR THE STUDY OF CONTACT DERMATITIS

Delayed Hypersensitivity to Metals in Total Knee Prosthesis – A Reality to Keep in Mind

Leonor Ramos, Pedro Simões, Margarida Gonçalo 275

CASE REPORTS

Pityriasis Rubra Pilaris

Luana Pizarro Meneghello, Fernanda Silveira Costa, Daniela de Abreu e Silva Martinez, Aline Morales De Domenico, Fernanda Tardelli Sanchez Tatsch, Flávia Feitosa Seródio Araújo 279

Dermatomyositis with Interstitial Lung Disease – An Association with Anti-MDA-5

Leonor Ramos, Miguel Gouveia, José Carlos Cardoso, Margarida Robalo Cordeiro 283

Cutaneous Leukocytoclastic Vasculitis induced by Propylthiouracil

Diogo Matos, Hugo Barreiros, Ricardo Coelho, Elvira Bártole, Ana Glória Fonseca, Vitória Cunha 287

NSAID Hypersensitivity and Basophil Activation Test

Jorge Viana, Sofia Vale Pereira, Carlos Loureiro, Anabela Mota Pinto, Ana Todo-Bom 293

Infectious Thrombotic Vasculopathy

Ana Gameiro, Inês Coutinho, José Carlos Cardoso, Américo Figueiredo 299

DERMATOLOGY QUIZ

Congenital Lesion of the Nasal Dorsum

Leonor Ramos, Rita Gameiro, J.C. Cardoso, Oscar Tellechea, Angelina Moreno 305

A Very Common Disease in the Past that still Challenges Dermatologists - Which is Your Diagnosis?

Alexandre Sisnando, Giuseppe Pertoti de Figueiredo, Alef Andrade Maia, Elaine Dias Melo, Fabio Francesconi 309

LETTER TO THE EDITOR

Orf Disease

Helena Toda Brito, Ermelindo Tavares, João Aranha 313

ENSAIOS CLÍNICOS EM DERMATOLOGIA – PARTE II

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 II deste artigo aborda os diferentes métodos de análise de dados em ensaios clínicos.

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

CLINICAL TRIALS IN DERMATOLOGY – PART II

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 II of this article discusses the different analysis methods in clinical trials.

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.

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

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

Numa época de incessante inovação e farta em publicações científicas, é fundamental compreender quais as qualidades e as fragilidades dos diferentes desenhos de estudo, bem como entender as diferentes formas de apresentação de resultados fundamentais à tomada informada de decisões.

Ao dermatologista é exigido constantes decisões quer no processo de diagnóstico, terapêutica quer no estabelecimento de um prognóstico para cada dermatose. Esta decisão pode ser baseada na experiência clínica, mas idealmente baseia-se em dados científicos. Por este motivo é fundamental possuir uma compreensão dos princípios estatísticos básicos para a interpretação dos resultados apresentados/obtidos em ensaios clínicos de forma a avaliar a qualidade de estudos individuais e a sintetizar a informação neles patente. Quando se avaliam ensaios clínicos devem ser considerados vários factores já que as diferenças no desenho de estudo (abordado na parte I deste artigo) bem como os métodos de análise dos dados e apresentação dos resultados têm impacto na validade e reprodutibilidade dos seus resultados.

A parte I deste artigo explorou os diferentes desenhos de estudo e abordou o seu impacto nos resultados e validade. A parte II tem por principais objectivos explicar os métodos utilizados na análise dos dados obtidos em ensaios clínicos, além de procurar discutir diferentes testes estatísticos e o seu impacto nas conclusões de cada estudo.

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

2. AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS ENVOLVIDOS NO ESTUDO

A dificuldade em **estratificar a gravidade das dermatoses** reflete-se na falta de validação e, por vezes, de credibilidade de vários dos **índices e escalas de avaliação de gravidade clínica** comumente utilizados (PASI - *Psoriasis Area and Severity Index*, BSA - *Body Surface Area*, EASI - *Eczema Area and Severity Index*, SCORAD - *Severity Scoring for Atopic Dermatitis*, entre outros), os quais demonstram uma significativa variação intra e interobservador. Por exemplo, no caso da psoríase, o índice semi-quantitativo PASI, descrito pela primeira vez em 1978 por Fredriksson e Pettersson¹, é o mais frequentemente utilizado para aferir a gravidade desta dermatose, mas nunca se demonstrou se o peso relativo de cada um dos parâmetros usados

na fórmula reflete a verdadeira gravidade clínica². Por outro lado, a psoríase pode ser pouco extensa e, portanto, ter um PASI relativamente baixo, mas clinicamente grave. É o caso da psoríase palmoplantar, a qual, embora localizada, pode condicionar uma significativa incapacidade funcional. Por outro lado, esta dermatose é clinicamente multifacetada, apresentando para além da forma vulgar ou em placas, variantes eritrodérmica, pustulosa e artropática, entre outras, e esta circunstância deve estar claramente definida nos critérios de inclusão dos doentes, como já referido. Acresce que para uma mesma doença cutânea podem usar-se escalas de avaliação diversas (EASI e SCORAD para a dermatite atópica) ou variantes de uma mesma escala (PASI e PASI modificado, por exemplo), o que dificulta a análise comparativa entre diferentes ensaios. O recurso a parâmetros mais simples do que as escalas de gravidade clínica, tais como o número e a proporção de doentes que alcançaram remissões parciais ou totais, poderá ser mais informativo, sobretudo nos **ensaios clínicos de abordagem pragmática**, isto é dotados de análise baseada no **princípio da intenção de tratar** (ITT - *Intention To Treat*), nos quais os scores das escalas de gravidade clínica dos doentes que não completam o estudo não podem ser utilizadas (ver definições no final do texto).

De igual modo, a **avaliação de eficácia** deve preferir **critérios e metas com relevância clínica real e evitar o recurso a variáveis ou marcadores substitutivos**, uma vez que se pretende que estes ensaios sejam executados em condições mais próximas da prática clínica usual e é com base nos mesmos que, habitualmente, se decide se um determinado tratamento é licenciado para uso humano. Contudo, existem determinados critérios clínicos cuja obtenção é demorada, como é o caso da avaliação do impacto de uma determinada intervenção na incidência de neoplasias malignas cutâneas, o que justifica o recurso aos **marcadores substitutivos**, mais rápidos de avaliar. É o caso por exemplo de se usar a contagem de nevos melanocíticos e de queratoses actínicas em substituição, respetivamente do risco de melanoma maligno e de carcinoma espinocelular. De igual modo, variáveis como a adesão a medidas de evitação da exposição solar e a duração do internamento hospitalar, são presumidas substitutivas, respetivamente do nível de exposição à radiação ultravioleta e de complicações de infeções cutâneas, como as dermo-hipodermite agudas.

Como já abordado, numa doença crónica, em que a cura não é expectável a breve trecho, é muito

Educação Médica Contínua

importante definirem-se quais os critérios de **eficácia a curto, médio e a longo prazo**. A título exemplificativo, é frequente nos ensaios clínicos que avaliam os denominados fármacos biológicos na psoríase (proteínas de fusão e anticorpos monoclonais) aferirem a eficácia através da proporção de doentes que às 12-16 semanas, denominado período de indução, alcançam uma redução de pelo menos 75% no PASI inicial (PASI 75). Para além de se tratar de uma avaliação de curto-médio prazo, a simples avaliação de escalas de gravidade clínica em dois períodos distintos pode não traduzir corretamente a evolução clínica ao longo do tempo. Neste caso, a avaliação da **área sob a curva PASI-tempo** pode ser mais detalhadamente informativa sobre o carácter ondulante da evolução clínica, à semelhança do parâmetro farmacocinético **área sob a curva** previamente abordado.

Outras dimensões que têm sido introduzidas nos ensaios clínicos em Dermatologia nos últimos anos são a avaliação da qualidade de vida e os estudos farmacoeconómicos. Como já referido, o impacto das doenças cutâneas na qualidade de vida do doente e da sua família pode ser muito significativo, como é o caso da dermatite atópica, na qual se demonstrou que a degradação da qualidade de vida é sobreponível à de outras doenças crónicas, tais como a diabetes mellitus³. Na área dermatológica, os estudos de avaliação da qualidade de vida podem basear-se em inquéritos que são específicos de uma doença, como são os casos do EDI (*Eczema Disability Index*) e do mais recente QoLIAD (*Quality of Life Index for Atopic Dermatitis*), para o caso da dermatite atópica, ou vocacionados para as doenças cutâneas enquanto classe geral, como é o exemplo do DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), o qual pode ser adaptado a crianças (*Children DLQI*). No entanto, pela própria definição de qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde, isto é como a "perceção que um indivíduo tem do seu lugar existencial no contexto cultural e do sistema de valores em que vive, em função dos seus objectivos, metas alcançadas e das suas preocupações", a avaliação desta dimensão é sempre subjetiva e sofre de significativa variabilidade cultural e linguística, pelo que os questionários têm de ser validados para a população em estudo.

Entre outros aspetos, a avaliação da qualidade de vida abre portas à aferição de uma outra dimensão nos ensaios clínicos, que é a **avaliação da eficácia do tratamento realizada pelo próprio doente participante** (por exemplo POEM - *Patient-Oriented Eczema Measure*)⁴ e não apenas centrada no investigador.

Infelizmente, poucos são os estudos em Dermatologia que utilizam a avaliação da eficácia clínica realizada pelo próprio doente, o qual, por ser o alvo do tratamento em estudo, está teoricamente mais bem colocado para aferir do seu "interesse"⁵. Esta relutância em envolver o doente participante na avaliação da eficácia conta na sua génese com vários fatores, nomeadamente a impressão por parte do investigador de que avaliação feita pelo próprio doente enferma de maior subjetividade, receio de que o resultado dessa avaliação contrarie a obtida pelos investigadores e a necessidade de aumentar o tamanho da amostra e, portanto, do investimento económico, para se obter uma adequada potência estatística. É interessante constatar que algumas das mais recentes **revisões sistematizadas** do Grupo Dermatológico *Cochrane* têm definido como principais medidas de avaliação da eficácia, as avaliações feitas pelos doentes incluídos.

A pressão económica derivada dos preços habitualmente mais elevados dos fármacos mais recentes, tem motivado o desenvolvimento de **estudos farmacoeconómicos**, os quais pretendem demonstrar que os novos tratamentos em avaliação podem ser economicamente eficientes, apesar do preço direto elevado, ao reduzirem os **custos indiretos**, tais como internamentos, deslocações ao hospital e absentismo escolar e profissional e, ainda, poderem reduzir os **intangíveis**, tais como o sofrimento psicológico e a dor associada à doença⁶. Em Dermatologia podemos encontrar diferentes tipos de **estudos farmacoeconómicos (análises custo-benefício e custo-efetividade** na maioria dos casos; ver definições no final do texto) em várias doenças, destacando-se a dermatite atópica, acne, lesões pré-malignas e malignas, psoríase, infeções bacterianas complicadas da pele e dos tecidos moles e a onicomicose.

Outro aspeto a ter em conta é a **sazonalidade das doenças**, isto é, determinadas dermatoses como a acne, dermatite atópica e a dermatite seborreica podem responder de forma diferente ao tratamento, consoante a estação do ano⁷. Nestes casos, e para que os estudos sejam verdadeiramente representativos, deve-se preferir a colheita de dados ao longo de todo o ano.

3. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

A Conferência Internacional de Harmonização E9 datada de 1998, forneceu os princípios que devem nortear a análise estatística dos ensaios clínicos⁸. A

Educação Médica Contínua

denominada **análise baseada no princípio da intenção de tratar** (ITT - *Intention To Treat*), deve ser preferida e inclui a avaliação da eficácia e da segurança de todos os doentes admitidos no estudo, incluindo os que o abandonaram. Assim, o reporte da proporção de abandonos, e motivos de tais abandonos, não só aumenta a credibilidade das conclusões do estudo, como fornece uma ideia aproximada da probabilidade de um doente não completar o esquema terapêutico em avaliação, o que é importante não só para o clínico, mas também para os doentes⁹. Reportar dados referentes apenas aos sujeitos que completaram o estudo, deixando de parte os que o abandonaram por perda de eficácia ou pela emergência de efeitos adversos (conhecida como **análise baseada no princípio "as-treated"**) resultaria em resultados altamente enviesados, pelo que não é recomendada. Uma das grandes dificuldades com o método de análise baseada no **princípio ITT** é lidar com a informação em falta daqueles que abandonaram o estudo. Para tal existem dois métodos, o **"last observation carried forward"** e o **"non-responder imputation"**. No primeiro, os resultados da última avaliação feita antes do abandono do estudo são assumidos como sendo os resultados desse caso no final do tempo do estudo (carreadas, portanto, para o final do período de avaliação). No segundo método, os casos em que a aquisição de dados foi incompleta são simplesmente classificados como não respondedores ao tratamento. Qualquer um dos métodos introduz viéses, como é paradigmático um artigo onde foram analisados os resultados da eficácia do etanercept no tratamento de 131 doentes com psoríase segundo estes três métodos estatísticos: **"as treated"**, **"intention to treat – last observation carried forward"** e **"intention to treat – non-responder imputation"**¹⁰. Segundo o método **"as treated"**, o etanercept demonstrava um aumento progressivo de eficácia desde a semana 24 até à semana 224. Nesse mesmo período, e segundo o método de análise de dados **"intention to treat – last observation carried forward"**, a eficácia do etanercept mostrava-se praticamente constante ao longo do tempo. Já com a análise dos mesmos dados pelo método **"intention to treat – non-responder imputation"**, que se mostrava o mais conservador dos três, o etanercept exibiu um declínio progressivo na eficácia a partir da semana 24.

Outro aspecto a ter em conta na análise estatística é que muitos dos dados avaliados em Dermatologia são **não paramétricos**, isto é, não seguem uma distribuição denominada Normal ou gaussiana, como é o caso da avaliação da gravidade de uma dermatose

com base em escalas, ou então não é possível determinar o tipo de distribuição devido ao subdimensionamento da amostra. Neste contexto o uso de métodos estatísticos paramétricos (como o *t Student*) é inadequado, devendo-se recorrer **aos testes não paramétricos** (como o Mann-Witney U), mas que são muito pouco utilizados.

Outra questão prende-se com a deificação do **nível de significância de 0,05 do valor de p** para validar ou excluir diferenças, mas o qual não é suficiente para a interpretação dos resultados (ver definição no final do texto)¹¹. De facto, este valor deve ter em consideração se o **tamanho da amostra** foi adequado para detectar pequenas diferenças e se as diferenças consideradas "estatisticamente" significativas, o são, também, sob o ponto de vista clínico. O exemplo de um estudo em que a amostra estava subdimensionada foi o conduzido por Katz et al em 1989, o qual incluiu 51 doentes com psoríase vulgar, cada um tratado simultaneamente com pomada de furoato de mometasona 0,1% e de hidrocortisona 1,0%, em lesões bilateralmente opostas e durante 6 semanas¹². Este estudo concluiu que a pomada de furoato de mometasona era mais eficaz que a de hidrocortisona no tratamento da psoríase, com um potencial atrofogénico similar entre os dois corticosteróides tópicos. Contudo, da análise do desenho do estudo resulta que o tamanho da amostra conferia potência estatística suficiente para detectar diferenças significativas na eficácia entre os dois compostos, mas era notoriamente insuficiente para detetar diferenças em relação aos efeitos laterais, pelo que não se podia concluir pela alegada similitude na indução de atrofia cutânea. Ainda a respeito do tamanho amostral, mais um exemplo paradigmático, é o estudo controlado e duplamente cego conduzido por Spruance et al em 1997, que demonstrou que o creme de penciclovir era mais eficaz que o placebo no encurtamento do tempo de cicatrização de lesões de herpes orolabial¹³. Este ensaio envolveu um elevado número de doentes (n=2209) para detetar uma diferença máxima de 15% entre o produto ativo e o placebo, o que é considerada clinicamente pouco relevante, isto é, neste exemplo a amostra foi claramente sobredimensionada para permitir detetar uma pequena diferença estatisticamente significativa, mas de duvidoso interesse clínico.

É possível através de estudos preliminares determinar qual o tamanho da amostra necessário para que uma determinada diferença, considerada clinicamente significativa, alcance significado estatístico ($p < 0,05$) com uma probabilidade de 80% (potência estatística de 80%), nomeadamente através da aplicação da

Educação Médica Contínua

fórmula de Lehr¹⁴. Por vezes, seria necessário um número elevado de participantes para alcançar este objetivo, o que tomaria o ensaio clínico inviável ou muito oneroso¹⁵. É o caso, por exemplo, da demonstração de que o método pouco invasivo de dosear o pré-peptido de colagénio III na avaliação da toxicidade cumulativa do metotrexato,¹⁶ um fármaco de primeira linha no tratamento sistémico da psoríase, poderia substituir a biópsia hepática (habitualmente recomendada após uma dose cumulativa de 1-1,5g)¹⁷. Estima-se que seria necessário avaliar mais de 6000 doentes sob metotrexato para se obter uma potência estatística de 80% num estudo comparativo.

Outra dimensão importante na análise dos dados é determinar o **intervalo de confiança de 95%** (IC95; ver definição no final do texto) para a diferença entre tratamentos e compará-lo com a diferença que se estabeleceu previamente como clinicamente significativa, ou que é permitida para não considerar os tratamentos como diferentes. Na realidade, esta análise fornece informações adicionais muito importantes que não são suficientemente transmitidas pela análise isolada do **nível de significância** (valor de p)¹⁵. Em pormenor, permite aferir se uma diferença estatisticamente significativa entre tratamentos, também o é sob o ponto de vista de significado clínico, no caso dos **estudos de superioridade**, ou se os tratamentos são clinicamente equivalentes no caso dos denominados **estudos de equivalência ou de não inferioridade** (ver definição no final do texto)¹⁸. No desenho do estudo será sempre necessário definir previamente a diferença considerada clinicamente significativa ou o desvio permitido entre tratamentos para os definir como equivalentes. Um tratamento só será considerado superior (clinicamente significativo ou não equivalente, consoante o objetivo) ao comparador se o limite inferior do IC95 da diferença entre os tratamentos for sempre superior ao limite superior da diferença clinicamente significativa ou da diferença permitida entre os tratamentos (Fig. 1).

Numa análise em que há **avaliação de múltiplas variáveis** (ex: idade, género, nível de exposição solar, etc.) **em relação à mesma questão** (ex: mortalidade por melanoma maligno) obtêm-se naturalmente múltiplos valores de p . Neste caso será mais prudente diminuir o **nível de significância** de 0,05 para 0,01, de modo a reduzir a probabilidade de se detetarem diferenças que não existem, isto é falsos positivos ou erro estatístico de tipo 1 (referido, igualmente, como erro alfa ou de 1ª espécie) ou, então recorrer à **correção de Bonferroni**, a qual entra em linha de conta

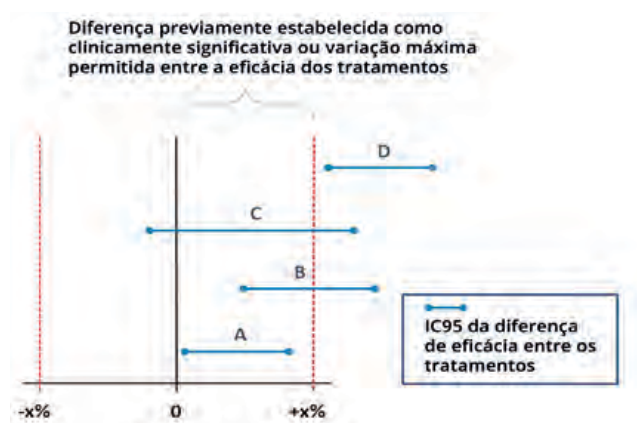


Fig 1 - Nos estudos comparativos A a D, as diferenças de eficácia entre os tratamentos foram estatisticamente significativas (**nível de significância** $p < 0,05$). Contudo, só a diferença do estudo D teve significado clínico ou um dos tratamentos deste estudo foi considerado superior ao comparador, em contraste com o estudo A (diferença sem significado clínico ou tratamentos equivalentes) e os B e C (inconclusivos).

com o número de p gerados (ver definição no final do texto). Por razões éticas, o **nível de significância** deve ser estabelecido logo no desenho do ensaio e não na sua conclusão. É possível que o recurso a outros métodos estatísticos, tais como a **análise de dados em microarrays** e o **método de Bayes**, possa vir a revolucionar o processamento de dados complexos e a eliminar erros comuns com os métodos tradicionais, ao não se basearem, nomeadamente, na hipótese zero ou nula (H_0).

4. OUTROS ASPETOS E CONSIDERAÇÕES

As diretrizes CONSORT (*Consolidation of Standards for Reporting Trials*, 2010) são atualmente a referência para a realização, avaliação e publicação de ensaios clínicos e foram adotadas por muitas revistas médicas, incluindo na área da Dermatologia¹⁹. Contudo, é de notar que devido à sua complexidade, alguns autores adaptaram outra metodologia que pretende avaliar de forma mais expedita a qualidade dos ensaios clínicos nos tratamentos tópicos da acne, nomeadamente²⁰.

Nos últimos anos tem crescido o número de **revisões sistematizadas**, incluindo as **metanálises**, na área dermatológica. Estes estudos de síntese, ao compilarem e analisarem estatisticamente, no caso das **metanálises**, os resultados de vários estudos clínicos, sejam positivos

Educação Médica Contínua

ou negativos, permitem uma avaliação mais exaustiva e credível sobre a reprodutibilidade e a consistência dos resultados em termos de eficácia e de segurança, aproximando a realidade experimental da clínica²¹.

5. CONCLUSÕES

O intuito da parte II deste artigo de Educação médica contínua foi fornecer ferramentas básicas necessárias na avaliação dos dados e informação sobre adequado processamento estatístico dos mesmos. Todos os exemplos acima expostos servem o propósito de demonstrar a elementar importância do exame exaustivo dos métodos estatísticos empregues perante a variabilidade da forma e conteúdo da informação científica reportada na literatura médica.

6. DEFINIÇÕES DE TERMOS USADOS NO ARTIGO

1. Estudo de abordagem pragmática – designação do ensaio que pretende avaliar se uma intervenção resulta na prática clínica e não apenas em determinadas condições ideais. A análise destes estudos é feita segundo o **princípio da intenção de tratar** (ITT – *Intention To Treat*). Em contraste, o **estudo explanatório** pretende avaliar a utilidade de uma intervenção em condições ideais ou determinar precisamente quais as condições ideais que tornam uma intervenção útil. A sua análise é feita numa abordagem *per protocol*.

2. Estudo de análise custo-benefício e custo efetividade – estudo fármaco-económico que pretende avaliar se o benefício do tratamento justifica o seu custo, o que a verificar-se significa que o tratamento é custo-efetivo.

3. Nível de significância – probabilidade pré-definida abaixo da qual a hipótese nula H_0 (i.e., de que não há diferença entre os grupos comparados) do teste estatístico é rejeitada e, portanto, a diferença é considerada estatisticamente significativa. Habitualmente, é usada o valor de 0,05.

4. Intervalo e limites de confiança de 95% – em termos estatísticos, este intervalo de confiança significa que 95% (valor convencional) das observações de uma distribuição normal são delimitadas por 1,96 desvios-padrão de cada lado da média.

5. Estudo de equivalência – o objetivo primário deste tipo de comparação é demonstrar que dois tratamentos são equivalentes em relação a determinados parâmetros e é uma variação do estudo de não inferioridade. Por oposição, os estudos nos quais se pretende demonstrar diferenças, denominam-se de **estudos diferenciais** e são de dois tipos, de superioridade ou de inferioridade.

6. Correção de Bonferroni – ajustamento estatístico que é feito quando se interpretam múltiplos testes de significância que abordam a mesma questão básica. Neste caso, o significado estatístico só se atinge quando pelo menos um dos valores p é menor do que $0,05/k$, em que k representa o número de valores p calculados.

BIBLIOGRAFIA

1. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978; 157:238-44.
2. Naldi L. Scoring and monitoring the severity of psoriasis. What is the preferred method? What is the ideal method? Is PASI passe? facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010; 28:67-72.
3. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract*. 2006; 60:984-92.
4. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol*. 2004; 140:1513-9.
5. Townshend AP, Chen CM, Williams HC. How prominent are patient-reported outcomes in clinical trials of dermatological treatments? *Br J Dermatol*. 2008; 159:1152-9.
6. Siegel JE, Weinstein MC, Russell LB, Gold MR. Recommendations for reporting cost-effectiveness analyses. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 1996; 276:1339-41.
7. Weiss SC, Rowell R, Krochmal L. Impact of seasonality on conducting clinical studies in dermatology. *Clin Dermatol*. 2008; 26:565-9.
8. U.S. Department of Health and Human Services FaDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). International Conference of Harmonisation of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9.

Educação Médica Contínua

- Statistical principles for clinical trials. 1998. [consultado em] Disponível em: http://www.fda.gov/cder/guidance/ICH_E9-fnl.pdf.
9. Alosch M, Fritsch K, Soukup M, Wilkin J. Clinical trials and statistical analyses: what should dermatologists look for in a report? *Dermatol Therap.* 2009; 22:199-203.
 10. van Lumig PP, Driessen RJ, Kievit W, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Results of three analytical approaches on long-term efficacy of etanercept for psoriasis in daily practice. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68:57-63.
 11. Blume J, Peipert JF. What your statistician never told you about P-values. *The J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2003;10:439-44.
 12. Katz HI, Praver SE, Watson MJ, Scull TA, Peets EA. Mometasone furoate ointment 0.1% vs. hydrocortisone ointment 1.0% in psoriasis. Atrophogenic potential. *Int J Dermatol.* 1989; 28:342-4.
 13. Spruance SL, Rea TL, Thoming C, Tucker R, Saltzman R, Boon R. Penciclovir cream for the treatment of herpes simplex labialis. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Topical Penciclovir Collaborative Study Group. *JAMA.* 1997; 277:1374-9.
 14. Lehr R. Sixteen S-squared over D-squared: a relation for crude sample size estimates. *Stat Med.* 1992; 11:1099-102.
 15. Bhardwaj SS, Camacho F, Derrow A, Fleischer AB, Jr., Feldman SR. Statistical significance and clinical relevance: the importance of power in clinical trials in dermatology. *Arch Dermatol.* 2004;140:1520-3.
 16. Zachariae H, Sogaard H, Heickendorff L. Serum aminoterminal propeptide of type III procollagen. A non-invasive test for liver fibrogenesis in methotrexate-treated psoriatics. *Acta Dermato-Venereol.* 1989; 69:241-4.
 17. Roenigk HH, Jr., Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38:478-85.
 18. Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJ, Altman DG, Group C. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA.* 2012; 308:2594-604.
 19. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol.* 2010; 63:e1-37.
 20. Revuz J, Moyses D, Poli F, Pawin H, Faure M, Chivot M, et al. A tool to evaluate rapidly the quality of clinical trials on topical acne treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22:800-6.
 21. Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ.* 2001; 323:42-6.

Educação Médica Contínua

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

1. A análise de dados segundo o princípio *Intention-to-treat* (ITT) refere-se a qual dos seguintes?

- a) Inclusão no estudo de indivíduos que cumpram apenas os critérios de inclusão
- b) Todos os indivíduos incluídos no estudo devem ser incluídos na análise final dos dados independentemente se aderiram à intervenção ou não
- c) Apenas os indivíduos que completaram a intervenção até ao final do período de estudo são incluídos na análise final dos dados
- d) Todos os indivíduos devem concordar ser randomizados e possivelmente receber uma intervenção considerada placebo

2) Que tipo de estudo compara uma intervenção conhecida com uma intervenção com o objetivo de determinar se a nova intervenção não é menos eficaz que a já conhecida?

- a) Meta-análise
- b) Estudo de casos e controlos
- c) Estudo de não-inferioridade
- d) Ensaio clínico randomizado

3) Se o nível de significância de uma hipótese é 0.025, significa que a hipótese em análise:

- a) Deve ser rejeitada se $H_0=0.01$
- b) Não deve ser rejeitada se $H_0=0.02$
- c) Pode ou não ser rejeitada se $H_0=0.01$
- d) Pode ou não ser rejeitada se $H_0=0.02$

ALOE VERA NAS QUEIMADURAS CUTÂNEAS: UMA MODA OU UMA EVIDÊNCIA?

Carina C. Pereira¹, Ana Rita Reis¹, Diana Pinho Cruz², Sarah Cardoso¹

¹Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar/Resident, General Practice

²Especialista em Medicina Geral e Familiar/General Practitioner

Unidade de Saúde Familiar Terras de Santa Maria – Agrupamento de Centros de Saúde de Entre Douro e Vouga I – Feira/Arouca, Portugal

RESUMO – Introdução: Desde a antiguidade que o aloe vera é uma planta utilizada para fins medicinais e cosméticos, pelas suas diversas propriedades. Actualmente, em muitos países, o tratamento das queimaduras é uma das principais indicações para a sua utilização. Contudo, a sua evidência clínica ainda é pouco clara. **Objetivo:** Rever a evidência existente quanto à eficácia do aloe vera no tratamento de queimaduras cutâneas. **Fontes de dados:** Medline, sítios de medicina baseada na evidência (National Guideline Clearinghouse, Guideline Finder, Canadian Medical Association, The Cochrane Database, DARE e Bandolier), Índice de Revistas Médicas Portuguesas e referências bibliográficas dos artigos seleccionados. **Métodos de revisão:** Pesquisa bibliográfica nas bases de dados referidas, utilizando a seguinte combinação de termos MeSH: “burns” e “aloe”, de artigos publicados até junho de 2014, em português, inglês, francês ou espanhol. Utilizou-se a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* para atribuição dos níveis de evidência e forças de recomendação. **Resultados:** Foram encontrados 236 artigos e seleccionados, por cumprirem os critérios de inclusão, 1 revisão sistemática com meta-análise e 2 artigos originais. Após análise dos artigos, verifica-se globalmente uma cicatrização mais rápida das queimaduras com a utilização do aloe vera, quando comparado com o controlo. **Conclusão:** A evidência existente parece apontar para a eficácia do aloe vera no tratamento das queimaduras cutâneas (SOR B). Contudo, devido à heterogeneidade das formulações de aloe vera e do controlo utilizados nos diferentes estudos, não é possível tirar uma conclusão inequívoca sobre o seu benefício. São necessários mais estudos, de boa qualidade, que comprovem a eficácia do aloe vera no tratamento das queimaduras.

PALAVRAS-CHAVE – Aloe; Cicatrização; Fitoterapia; Queimaduras.

ALOE VERA IN SKIN BURNS: A NEW TREND OR AN EVIDENCE?

ABSTRACT – Introduction: Since ancient times, aloe vera is a plant used for medicinal and cosmetic purposes, due to its various properties. Currently, in many countries, the treatment of burns is one of the main indications for its use. However, the clinical evidence is still unclear. **Objective:** Review the existing evidence concerning the effectiveness of aloe vera in the treatment of skin burns. **Data sources:** Medline, evidence based medical sites (National Guideline Clearinghouse Guideline Finder, Canadian Medical Association, The Cochrane Database, DARE and Bandolier), Portuguese Index of Medical Journal and references of selected articles. **Methods Review:** Bibliography search in these databases, using the following combination of MeSH terms: “burns” and “aloe”, articles published up to June 2014, in Portuguese, English, French or Spanish. We used the *Strength of Recommendation Taxonomy* scale for the allocation of levels of evidence and recommendation strengths. **Results:** We found 236 articles and selected, as meeting the inclusion criteria, one systematic review with meta-analysis and 2 original articles. After analyzing the articles, generally it is verified a faster healing of burns using aloe vera, when compared to the control. **Conclusion:** The available evidence seems to support the effectiveness of aloe vera in the treatment of skin burns (SOR B). However, due to the heterogeneity of aloe vera formulations and control used in the various studies, it is not possible to draw a clear conclusion about this benefit. More studies with better quality are needed to prove the efficacy of aloe vera in the treatment of burns.

KEY-WORDS – Burns; Phytotherapy; Wound healing.

Artigo de Revisão

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.

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

Recebido/Received - Março/March 2015; Aceite/Accepted – Abril/April 2015

Correspondência:

Dr.^a Carina C. Pereira

Unidade de Saúde Familiar Terras de Santa Maria

Agrupamento de Centros de Saúde de Entre Douro e Vouga I – Feira/Arouca, Portugal

Email: carinacairesp@gmail.com

INTRODUÇÃO

O aloe vera é uma planta pertencente à classe *Liliatae*, semelhante a um cato, que cresce principalmente em climas quentes e secos, sendo a sua distribuição geográfica essencialmente no continente africano, de onde é originária¹⁻⁴. Desde a Antiguidade que se utiliza esta planta com fins medicinais e cosméticos. Diversos povos, em regiões distintas do planeta, utilizam há milénios o aloe vera pelas suas propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas, antifúngicas, antioxidantes e imunomoduladoras^{1,3-5}.

É utilizado principalmente sob a forma tópica no tratamento de lesões cutâneas e na forma oral, dadas as suas propriedades laxantes. Estudos em animais apontam para que o aloe vera promova uma cicatrização mais rápida dos tecidos, dado que, pelas suas propriedades, atua a nível da proliferação celular da derme, estimulando a atividade dos fibroblastos e promovendo um aumento da produção de colagénio^{3-4,6}. Contudo, na maioria dos casos, a sua utilização em humanos é apenas baseada em evidência empírica e não em evidência científica¹.

De acordo com uma pesquisa efetuada pelas autoras, em Portugal existem várias formulações disponíveis no mercado: sabonetes, gel, óleo, cremes, loções, champô. Relativamente às concentrações, estas variam muito desde 5 a 100%, no caso de alguns geles. Sabemos também que existem farmácias que produzem manipulados com aloé vera, cujas concentrações em gel ou creme variam entre os 5 e os 10%.

As queimaduras cutâneas ocorrem quando há destruição de uma ou várias camadas da pele por ação de diversos agentes físicos, como o calor ou o frio, por ação da eletricidade, de radiações (ultravioleta, infravermelha) ou químicos⁷. Estas lesões constituem

a quarta causa mais frequente de lesão traumática a nível mundial, depois dos acidentes rodoviários, quedas e violência interpessoal⁸ e estão associadas a altas taxas de mortalidade e morbidade⁴. O tratamento tópico mais comum para as queimaduras é o creme de sulfadiazina de prata a 1%, pelas suas propriedades antimicrobianas. Está descrito, como efeito secundário mais frequente, o atraso na cicatrização das lesões, pelo que não é recomendado o seu uso prolongado⁴.

A utilização do aloe vera no tratamento de queimaduras cutâneas é uma das mais frequentemente descritas, sendo que, não raras vezes, a sua eficácia é alvo de questão por parte dos utentes. Assim, considerando a frequência elevada com que este tipo de lesões cutâneas ocorre e a grande quantidade de informação empírica existente acerca da eficácia do aloe vera no seu tratamento, considera-se importante rever a evidência existente sobre esta temática, para compreender se esta opção terapêutica constitui ou não uma opção viável e eficaz para os doentes.

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi rever a evidência existente quanto à eficácia do aloe vera no tratamento tópico das queimaduras cutâneas.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em junho de 2014, com a utilização da seguinte combinação de termos MeSH: “burns” e “aloe”. Pesquisaram-se meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC) e normas de

Artigo de Revisão

orientação clínica (NOC) nas bases de dados *National Guideline Clearinghouse, Guideline Finder, Canadian Medical Association, The Cochrane Library, DARE, Bandolier, Medline/PubMed* e *Índex de Revistas Médicas Portuguesas*. Procedeu-se ainda à análise de referências cruzadas dos artigos.

Pesquisaram-se todos os artigos publicados até junho de 2014, nas línguas portuguesa, inglesa, francesa ou espanhola, e que respeitassem os seguintes critérios de elegibilidade: a população em estudo incluía os doentes com queimaduras cutâneas, a intervenção era a utilização de aloe vera tópico como tratamento, em comparação com o placebo ou com outra terapêutica tópica. Como outcome/resultado definiu-se a cicatrização da queimadura.

As autoras adotaram a taxonomia *Strength of Recommendation (SOR) Taxonomy da American Family Physician*, para avaliação da qualidade dos estudos e atribuição dos níveis de evidência e forças de recomendação.

RESULTADOS

Foram encontrados 236 artigos, dos quais três foram incluídos por cumprirem os critérios de inclusão: uma revisão sistemática com meta-análise (RS-MA) e dois ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC).

Os restantes artigos foram excluídos por não estarem escritos nas línguas definidas pelas autoras, por não cumprirem os critérios de inclusão, por se afastarem do objetivo do trabalho, por serem artigos repetidos ou por se encontrarem incluídos na revisão sistemática com meta-análise. A Fig. 1 ilustra os resultados de pesquisa.

A descrição dos artigos incluídos encontra-se, de forma resumida, nas Tabelas 1 e 2.



Fig 1 - Resultados da pesquisa bibliográfica.

Tabela 1 - Descrição resumida da revisão sistemática com meta-análise incluída.

REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE				
REFERÊNCIA	POPULAÇÃO/TIPO DE ESTUDO	INTERVENÇÃO	RESULTADOS	NE
Maenthaisong R, et al 2007	4 estudos n total: 371 doentes			2
	ECCR 38 doentes	Mucilagem fresca de aloe vera vs creme de sulfadiazina de prata	Taxa de sucesso de cicatrização (grupo aloe vera vs controlo): 95% vs 83%	
	ECC (within person design) 27 doentes	Gaze saturada com 85% de gel aloe vera vs Gaze com vaselina	Tempo de cicatrização (grupo aloe vera vs controlo): 11,89 dias vs 18,18 dias	
	ECCR cego 100 doentes	Creme de aloe vera vs creme de framicetina	Tempo de cicatrização (grupo aloe vera vs controlo): 18 dias vs 30,9 dias	
	ECC 206 doentes	Gaze de vaselina com aloe vera a 1% vs gaze de vaselina isolada	Taxa de epitelização ao dia 5 e dia 8 (grupo aloe vera vs controlo): • Dia 5: 2,70 +/- 0,62mm vs 1,29 +/- 0,17mm • Dia 8: 5,84 +/- 0,27mm vs 3,95 +/- 0,33mm	
	Meta-análise de 2 estudos: tempo de cicatrização inferior em 8,79 dias com aloe vera, relativamente ao grupo controlo (95% IC: 2.51, 15.07 dias, p=0,006). Grupo de tratamento com aloe vera com melhores resultados que o grupo controlo.			

ECCR: ensaio clínico controlado e randomizado; ECC: ensaio clínico controlado

Artigo de Revisão

Tabela 2 - Descrição resumida dos estudos originais incluídos.

ESTUDOS ORIGINAIS				
REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO/AMOSTRA	INTERVENÇÃO/EXPOSIÇÃO	RESULTADOS	NE
Khorasani G, et al (2009)	Ensaio clínico cego 30 doentes com queimaduras de 2º grau em 2 locais do corpo	Creme de aloe vera vs Creme de sulfadiazina de prata	Reepitelização e cicatrização: • Tratamento com aloe vera: 15,9 +/- 2 dias vs sulfadiazina de prata: 18,73 +/- 2,65 dias. $p < 0,0001$	2
Shahzad M e Ahmed N (2013)	Ensaio clínico randomizado não cego 50 doentes com queimaduras de 2º grau	Gel de aloe vera (AloeTone JelR) vs Creme de sulfadiazina de prata a 1%	Reepitelização: • Início ao 5º dia com aloe vera vs 9º dia com sulfadiazina de prata; • Tempo máximo: 20 dias com aloe vs 56 dias com sulfadiazina de prata (média 11 vs 24,24 dias). $p < 0,0001$ • Grupo aloe vera: 24 doentes com cicatrização completa e 1 com cicatrização incompleta; • Grupo sulfadiazina de prata: 19 doentes com cicatrização completa e 6 com cicatrizes hipertróficas ou retráteis.	2

A Revisão sistemática de Maenthaisong R et al. publicada em 2007³ (NE 2), tinha como objetivo determinar a eficácia do aloe vera tópico no tratamento de queimaduras cutâneas. Foram incluídos nesta revisão 4 estudos originais, com um total de 371 doentes. O número de doentes incluídos em cada estudo era variável, com um mínimo de 38 doentes e um máximo de 206 doentes. Os estudos são heterogêneos entre si, apresentando formulações diferentes de aloe vera para tratamento tópico (mucilagem fresca de aloe vera, gaze saturada com 85% de gel de aloe vera, creme de aloe vera e gaze de vaselina com aloe vera a 1%), bem como comparadores diferentes (creme de sulfadiazina de prata, gaze com vaselina, creme de frameticina). Todos os *outcomes* primários estão relacionados com a cicatrização da queimadura, embora a sua apresentação possa ser variável (tempo de cicatrização, taxa de sucesso de cicatrização e taxa de epitelização da queimadura). Um dos estudos compara a aplicação de mucilagem fresca de aloe vera com a aplicação de creme com sulfadiazina de prata, revelando uma taxa de sucesso de cicatrização de 95% versus 83%, respetivamente. Dois dos estudos têm como *outcome* primário o tempo de cicatrização, sendo que um deles compara gaze saturada com 85% de gel de aloe vera com gaze com vaselina, e outro compara creme de aloe vera com creme de frameticina. Ambos revelam menor tempo de cicatrização para o grupo tratado com aloe vera (11,89 dias versus 18,18 dias e 18 dias versus 30,9 dias, respetivamente).

Outro dos estudos compara a aplicação de gaze de vaselina com aloe vera a 1% com gaze de vaselina isolada, revelando uma taxa de epitelização ao 5º e 8º dias de 2,70 +/- 0,62mm versus 1,29 +/- 0,17 e 5,84 +/- 0,27mm versus 3,95 +/- 0,33mm, respetivamente.

Os autores efetuaram ainda uma meta-análise dos dois estudos incluídos que tinham como *outcome* primário o tempo de cicatrização, concluindo que este é inferior em 8,79 dias com aloe vera, relativamente ao grupo controlo (IC 95%: 2,51, 15,07 dias; $p = 0,006$), ou seja, o grupo de tratamento com aloe vera apresenta melhores resultados que o grupo controlo.

Quanto aos estudos originais, na presente revisão foram incluídos dois ensaios clínicos aleatorizados e controlados, sendo um cego e outro não cego. O estudo apresentado por Khorasani G et al. publicado em 2009⁴ (NE 2) tinha como objetivo comparar a eficácia do tratamento de queimaduras de 2º grau com creme de aloe vera com o creme de sulfadiazina de prata. Este estudo incluiu 30 doentes com queimaduras de 2º grau em dois locais diferentes do corpo e o seu *outcome* primário era avaliar a reepitelização e a cicatrização da queimadura. Verificou-se que o tratamento com creme de aloe vera conduziu a uma reepitelização e cicatrização em 15,9 +/- 2 dias, enquanto que a sulfadiazina de prata apresentou resultados de 18,73 +/- 2,65 dias, com $p < 0,0001$.

O estudo apresentado por Shahzad MN e Ahmed N, publicado em 2013⁸ (NE 2), tinha como objetivo

Artigo de Revisão

comparar a eficácia do gel de aloe vera *AloeTone JelR* com o creme de sulfadiazina de prata a 1% no tratamento de queimaduras cutâneas de 2º grau. Este estudo incluiu 50 doentes e tinha como *outcomes* a reepitelização e tempo de cicatrização da queimadura. Verificou-se que no grupo tratado com o gel de aloe vera a reepitelização se iniciou ao 5º dia e que no grupo tratado com sulfadiazina de prata a 1% se iniciou ao 9º dia. Este estudo teve um *follow-up* de dois meses e um dos seus *outcomes* secundários era o alívio da dor. Observou-se que no grupo tratado com aloe vera o alívio da dor era mais precoce, sendo que, em média, os doentes apresentavam alívio total da dor pelo 12º dia, por oposição aos 26 dias observados para a sulfadiazina de prata. O tempo máximo para cicatrização foi de 20 dias para o gel de aloe vera e de 56 dias para a sulfadiazina de prata (média de 11 dias *versus* 24,24 dias, respetivamente), com $p < 0,0001$. Observou-se ainda que, no grupo tratado com aloe vera, 24 doentes apresentaram cicatrização completa e 1 apresentou cicatrização incompleta e, no grupo tratado com sulfadiazina de prata, 19 doentes apresentaram cicatrização completa e 6 apresentaram cicatrizes hipertróficas ou retráteis.

CONCLUSÕES

A utilização de aloe vera no tratamento de queimaduras cutâneas parece contribuir para uma cicatrização mais rápida das lesões quando comparado com um controlo, concretamente a sulfadiazina de prata ou a vaselina. A evidência existente parece, assim, apontar para a eficácia do aloe vera no tratamento das queimaduras cutâneas (**SOR B**). Os estudos apresentados mostram que o aloe vera, utilizado em diversas formulações, pode ser eficaz na diminuição do tempo de cicatrização e tende a aumentar as taxas de sucesso de reepitelização e cicatrização^{3,4,8}.

Embora não tenha sido objetivo deste trabalho, constatou-se que as várias formulações de aloe vera utilizadas apresentam poucos efeitos secundários e a sua utilização parece ser segura.

Contudo, encontrou-se um número reduzido de estudos nesta área, e os estudos apresentados são globalmente heterogéneos, nomeadamente no que concerne à qualidade e desenho dos mesmos, apresentando também diferenças nas formulações de aloe vera e controlos utilizados, constituindo a principal limitação deste

trabalho. Assim, considera-se não ser possível tirar uma conclusão inequívoca sobre o benefício da utilização do aloe vera no tratamento das queimaduras cutâneas. Pelas mesmas razões, não poderemos fazer uma recomendação sobre qual a formulação e a concentração ideal a ser utilizada no tratamento das queimaduras cutâneas.

Considera-se que são necessários mais estudos nesta área, com amostras de maiores dimensões, homogéneos e de boa qualidade, que comprovem a eficácia do aloe vera no tratamento das queimaduras cutâneas e que afirmem ou não a sua superioridade relativamente a outras terapêuticas consideradas “convencionais” para o tratamento deste tipo de lesões.

REFERÊNCIAS

1. Vogler BK, Ernst E. Aloe vera: a systematic review of its clinical effectiveness. *Br J Gen Pract.* 1999; 49:823-8.
2. Ahlawat KS, Khatkar BS. Processing, food applications and safety of aloe vera products: a review. *J Food Sci Technol.* 2011; 48:525-33.
3. Maenthaisong R, Chaiyakunapruk N, Niruntraporn S, Kongkaew C. The efficacy of aloe vera used for burn wound healing: A systematic review. *Burns.* 2007; 33: 713-8.
4. Khorasani G, Hosseinimerh SJ, Azadbakht M, Zamani A, Mahdavi MR. Aloe versus Silver Sulfadiazine Creams for Second-Degree Burns: A Randomized Controlled Study. *Surg Today.* 2009; 39:587-91.
5. Somboonwong J, Duansak N. The therapeutic efficacy and properties of topical Aloe vera in thermal burns. *J Med Assoc Thai.* 2004; 87 Suppl 4:S69-78.
6. Kaufman T, Kalderon N, Ullmann Y, Berger J. Aloe vera gel hindered wound healing of experimental second-degree burns: a quantitative controlled study. *J Burn Care Rehabil.* 1988; 9:156-9.
7. Hoogewerf CJ, Van Baar ME, Hop MJ, Nieuwenhuis MK, Oen IM, Middelkoop E. Topical treatment for facial burns. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31; 1:CD008058.
8. Shahzad MN, Ahmed N. Effectiveness of Aloe Vera Gel compared with 1% silver sulphadiazine cream as burn wound dressing in second degree burns. *J Pak Med Assoc.* 2013; 63:225-30.

Rápido no alívio dos sintomas do eczema



- O prurido tem um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes com eczema.
- Advantan permite o alívio dos sintomas do prurido poucas horas após a aplicação.
- Disponível em Creme, Pomada e Emulsão Cutânea.



Advantan®

Aceponato de metilprednisolona

Nome do medicamento: Advantan. **Composição:** 0,1% de aceponato de metilprednisolona. **Formas farmacêuticas:** Creme, Pomada, Emulsão cutânea, Solução cutânea. **Indicações terapêuticas:** Advantan Creme e Pomada: Dermite atópica, (eczema endógeno, neurodermite), eczema de contacto, degenerativo, desidrótico, eczema vulgar, eczema infantil. Advantan Emulsão: Eczema exógeno agudo, leve e moderado (dermatite de contacto alérgica, dermatite de contacto irritativa, eczema numular, eczema desidrótico, eczema vulgar) e eczema endógeno (dermatite atópica, neurodermatite), eczema seborreico intensamente inflamado. Advantan, Solução: Tratamento de dermatoses inflamatórias e pruriginosas do couro cabeludo, por exemplo, dermatite atópica (eczema endógeno, neurodermatite), eczema seborreico, eczema de contacto, eczema numular, eczema vulgar. **Posologia e modo de administração:** Advantan Creme e Pomada (geralmente, aplica-se a formulação de Advantan apropriada para a situação da pele uma vez por dia em camada fina sobre as áreas afetadas da pele. Em geral, a duração da utilização não deve exceder 12 semanas nos adultos e 4 semanas nas crianças). Advantan Emulsão (aplicação, em camada fina, uma vez por dia nas áreas afetadas, espalhando suavemente. Em geral, a duração do tratamento não deve exceder as 2 semanas nos adultos. No eczema seborreico gravemente inflamado, as áreas afetadas na face não devem ser tratadas mais do que 1 semana. Se a pele secar excessivamente durante um tratamento com Advantan Emulsão, dependendo do tipo individual de pele, recomenda-se uma terapêutica adjuvante neutra como emoliente cutâneo. População pediátrica: não são necessários ajustes posológicos quando Advantan emulsão é administrado a lactentes com 4 meses de idade ou mais, crianças e adolescentes; por princípio, a duração do tratamento em crianças deve ser reduzida ao mínimo). Advantan Solução (aplicação, em gotas, uma vez por dia nas áreas afetadas, esfregando levemente. Em geral, a duração do tratamento não deve exceder 4 semanas). **Contra-indicações:** Creme, Pomada, Solução e Emulsão (processos tuberculosos ou sífilicos na área a tratar; doenças virais (por exemplo: varicela, herpes zoster), rosácea, dermatite perioral e reações cutâneas após a vacinação na área a tratar. Hipersensibilidade). Advantan Emulsão (doenças bacterianas e micóticas da pele). **Advertências:** Os glucocorticóides devem ser apenas utilizados nas menores doses possíveis, especialmente em crianças e apenas durante o tempo absolutamente necessário para se obter e manter o efeito terapêutico desejado. Em zonas cutâneas infetadas por bactérias ou fungos é necessária, adicionalmente, uma terapêutica específica. Advantan não deve entrar em contacto com os olhos, feridas abertas e mucosas. O tratamento com Advantan Emulsão sob condições oclusivas deverá ser evitado, exceto quando indicado (de notar que as fraldas, bem como áreas intertriginosas, poderão representar situações oclusivas). Advantan Emulsão não deve ser aplicado em áreas extensas (mais do que 40% da superfície corporal). Tal como os corticóides sistémicos, poderá também haver desenvolvimento de glaucoma pela utilização de corticóides locais. No tratamento de extensas áreas de pele, a duração do tratamento deverá ser tão breve quanto possível, uma vez que não se pode excluir completamente a possibilidade de ocorrer absorção ou efeitos sistémicos. Infecções cutâneas locais podem ser potenciadas pela utilização de glucocorticóides tópicos. Tal como em todos os outros glucocorticóides, uma utilização inadequada pode mascarar a sintomatologia clínica. Uma avaliação cuidadosa do benefício/risco é necessária no caso de crianças entre os 4 meses e os 3 anos de idade. Creme: contém álcool cetosteárilico (pode causar reações cutâneas locais) e butil-hidroxitolueno (pode causar reações cutâneas locais ou irritação ocular e das membranas mucosas). **Efeitos indesejáveis:** Creme, Pomada e Solução [prurido, aror, eritema ou vesiculação podem ocorrer em casos isolados sob tratamento com Advantan. As seguintes reações podem ocorrer quando forem aplicadas preparações tópicas contendo corticóides em grandes áreas do corpo (cerca de 10% ou mais) ou durante períodos de tempo prolongados (mais de 4 semanas): sintomas locais, tais como atrofia da pele, telangiectasia, estrias; alterações acromórficas da pele e efeitos sistémicos devido a absorção do corticoide]. Emulsão [ardor no local de aplicação; eczema, esfoliação cutânea, fissuras cutâneas; dor no local de aplicação, vesículas no local de aplicação, prurido no local de aplicação, pustulas no local de aplicação, erosão no local de aplicação]. Data da revisão do texto: Creme e Pomada (Fevereiro 2010), Solução (Maio 2010) e Emulsão (Outubro 2013). Medicamentos Sujeitos a Receta Médica. Creme, Pomada e Emulsão regime de comparticipação: 37%. Solução (não comparticipado). Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado. LPT/CC.02.2014.0693

Niedner R, Zaumseil RP Advantan milk/cream/ointment in children with atopic dermatitis and other inflammatory or eczematous dermatoses – an observational study in 558 children. Akt Dermatol. 2004; 30: 200–3.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA DO SARCOMA DE KAPOSÍ – A IMPORTÂNCIA DA MULTIDISCIPLINARIDADE

André Mansinho, MD¹, Daniela Macedo, MD¹, Beatriz Nunes, MD², Isabel Fernandes, MD¹, Marília Jorge, MD², João Borges-Costa, PhD^{3,4}

¹Serviço de Oncologia Médica do Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal

²Serviço de Radioterapia do Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal

³Clínica Universitária de Dermatologia de Lisboa e Unidade de Investigação em Dermatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal

⁴Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Lisboa, Portugal

RESUMO – O sarcoma de Kaposi é um tumor raro, afectando sobretudo pele e mucosas, podendo atingir gânglios linfáticos e órgãos viscerais, com uma grande variabilidade epidemiológica e clínica. Existem quatro variantes (clássico, endémico, associado à imunossupressão ou transplante e associado à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana), com diferenças na população, localização e taxa de progressão, bem como implicações terapêuticas importantes, podendo optar-se entre estratégias de intervenção a nível local, cirurgia citoreductora, radioterapia, terapêutica sistémica ou manipulações terapêuticas relativas à causa subjacente, no que diz respeito às formas ligadas ao HIV e à imunossupressão ou transplante. Foi feita uma pesquisa bibliográfica utilizando a base de dados PubMed, de modo a encontrar os trabalhos publicados desde 1990, disponíveis em Inglês, com recurso a conjuntos de palavras-chave pré-definidas, bem como trabalhos manualmente identificados com informação relevante relativa à terapêutica do Sarcoma de Kaposi. Neste artigo, destaca-se a importância da abordagem multidisciplinar da doença, bem como o actual estado da arte nas terapêuticas existentes, sistematizando e estratificando as opções disponíveis na prática clínica.

PALAVRAS-CHAVE – Antirretrovirais; Sarcoma de Kaposi, tratamento.

MANAGEMENT AND TREATMENT OF KAPOSÍ'S SARCOMA – THE IMPORTANCE OF THE MULTIDISCIPLINARY

ABSTRACT – Kaposi's sarcoma is a rare tumor, mainly affecting skin and mucosa, in some cases the lymph nodes and visceral organs, with great epidemiological and clinical variability. There are four types of tumor (classic, endemic, immunosuppression related and associated with HIV), with differences in population, site and progression rate. Different therapeutic options exist between local intervention strategies, cytoreductive surgery, radiotherapy, systemic therapy or therapeutic manipulations regarding the underlying cause, in the forms of disease associated to HIV or to immunosuppressive therapy. The authors used the PubMed database to identify articles published since 1990, in English language, using a predefined set of words, as well as manually identified content of interest, related to Kaposi's sarcoma treatment. In this article, we highlight the importance of the multidisciplinary approach to the disease, as well as the current state of the art existing therapies, organizing and stratifying the available options in the clinical practice setting.

KEY-WORDS – Anti-retroviral agents; Sarcoma, Kaposi/therapy.

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

No conflicts of interest.

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

No sponsorship or scholarship granted.

Recebido/Received - Fevereiro/February 2015; Aceite/Accepted – Abril/April 2015

Artigo de Revisão

Correspondência:

Prof. Dr. João Borges da Costa
 Serviço de Dermatologia
 Hospital de Santa Maria
 Avenida Prof. Egas Moniz
 1649-035 Lisboa, Portugal

MÉTODOS

Foi feita uma pesquisa bibliográfica utilizando a base de dados *PubMed*, de modo a encontrar os trabalhos publicados desde 1990, disponíveis em Inglês, com recurso a conjuntos de palavras-chave pré-definidas, bem como trabalhos manualmente identificados com informação relevante relativa à terapêutica do Sarcoma de Kaposi.

INTRODUÇÃO

O sarcoma de Kaposi (SK) é um tumor linfoangioproliferativo raro, multifocal, descrito em 1872 por Moritz Kaposi. Histologicamente caracteriza-se pela proliferação de células fusiformes derivadas do endotélio, pela presença de permeabilidade vascular e pela presença de infiltrado inflamatório.¹ Esta doença afeta sobretudo a pele e mucosas, podendo atingir igualmente gânglios linfáticos e órgãos viscerais. Apesar de histologicamente se tratar de uma única entidade, o SK apresenta uma grande variabilidade epidemiológica e clínica. Vários investigadores identificaram quatro subtipos (clássico, endêmico, associado à imunossupressão ou transplante e associado à infeção pelo vírus da imunodeficiência humana) que apresentam diferenças em termos de

população afetada, localização e taxa de progressão.¹ De acordo com um estudo epidemiológico realizado por *Tiago Esteves e col.*, que incluía 70 doentes com SK, existia um claro predomínio de doentes do sexo masculino, com uma idade média à apresentação de 56 anos, sendo a amostra constituída por 49% de doentes com a variante epidémica, 43% com a variante clássica e 4% com a variante iatrogénica, incluindo também três doentes que não foram classificados.² À luz das descobertas recentes da patogénese viral do SK, estas variantes são manifestações diferentes do mesmo processo patológico.³ Os doentes com SK no geral são assintomáticos e os sintomas e sinais são por vezes inespecíficos em fases precoces. Normalmente surgem lesões cutâneas na forma de máculas/pápulas, avermelhadas/rosadas ou acastanhadas, com ou sem linfedema associado. Podem surgir sintomas como tosse seca e toracalgia assim como alterações gastrointestinais se as lesões envolverem órgãos viscerais.³ Testes que examinem a pele, pulmão e tubo digestivo são essenciais para detetar e diagnosticar o SK. Assim, uma boa anamnese e exame físico são cruciais.⁴ Apesar de o diagnóstico presuntivo poder ser feito na maioria dos casos atendendo à história clínica e aparência das lesões, a hipótese deve ser confirmada por biópsia das lesões, sendo de extrema importância sobretudo nas lesões atípicas que estão associadas a sintomas sistémicos. Exames adicionais

Tabela 1 - Sistema de estadiamento TIS de acordo com *AIDS Clinical Trials Group (ACTG) Oncology Committee*.

TIS	BAIXO RISCO (0) (qualquer um dos seguintes)	ALTO RISCO (1) (qualquer um dos seguintes)
Tumor (T)	Localizado na pele e/ou gânglios e/ou doença mínima na mucosa oral	Tumor associado a edema ou ulceração Doença oral extensa Doença gastrointestinal Doença visceral
Sistema Imunitário (I)	Células T CD4 >200/mm ³	Células T CD4 <200/mm ³
Doença sistémica (S)	Sem doença sistémica; Sem sintomas B (febre, sudorese nocturna, perda de peso, diarreia há mais de 2 semanas); Índice de Karnofsky >70%	Com doença sistémica; Um ou mais sintomas B presentes; Índice de Karnofsky <70%; Outra doença relacionada com HIV/SIDA (doença neurológica e/ou linfoma)

Artigo de Revisão

são necessários em doentes com sintomas sistêmicos de forma a avaliar o envolvimento visceral da doença, que são orientados de acordo com a sintomatologia e grau de suspeita (exemplo: exames laboratoriais com doseamento de linfócitos CD4 (Tabela 1), telerradiografia do tórax, métodos endoscópicos, tomografia computadorizada, tomografia por emissão de positrões).^{1,4} Não existe nenhum sistema de estadiamento oficial, consensualmente aceite, relativamente às formas clássicas do SK, para além de trabalhos baseados em experiências de centros isolados. O sistema de estadiamento TNM para sarcomas, da autoria da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) exclui objectivamente o SK.

TRATAMENTO DO SARCOMA DE KAPOSI CLÁSSICO/ENDÉMICO

No que diz respeito à terapêutica da forma clássica e endémica do sarcoma de Kaposi, dada a ausência de tratamentos eficazes na erradicação da infeção por HHV-8, não é possível alcançar a cura, já que esta doença irá recidivar localmente ou à distância por ser mantido ativo o seu mecanismo etiopatogénico. Contudo, foram desenvolvidas múltiplas estratégias para a abordagem desta doença, tendo como objetivo a palição de sintomas, diminuindo o tamanho das lesões cutâneas ou viscerais, atrasando ou prevenindo a progressão da doença.

Uma análise retrospectiva de 123 doentes⁵ foi efetuada com o objetivo de tentar definir qual a melhor abordagem para estes doentes. De 39 doentes, nos quais se tinha optado por uma conduta expectante, 15 (38%) encontravam-se livres de progressão desde 1 a 83 meses, sendo a mediana de 4 meses, com 34% dos doentes livres de progressão aos dois anos. Foram submetidos 58 doentes a excisão cirúrgica das lesões como a abordagem primária, sendo que 29 (56%) destes doentes ficaram livres de recorrência de 1 a 162 meses, com uma mediana de 15 meses. A radioterapia obteve uma resposta objetiva em 74 casos (85%), com 50 respostas completas (58%) e alívio sintomático em 95% dos doentes. Dos doentes submetidos a quimioterapia sistémica com vimblastina (27), verificou-se uma resposta objetiva em 73% dos doentes, com 22% de respostas completas. Neste estudo a imunossupressão foi o único fator independente preditivo de progressão.

A conduta expectante pode ser uma abordagem adequada para indivíduos em estadios precoces da doença, imunocompetentes e assintomáticos. Abordando as restantes estratégias individualmente, poderemos

estratificá-las em dois grupos distintos, a terapêutica local e a terapêutica sistémica.

TERAPÊUTICA LOCALIZADA

Na terapêutica local podemos incluir a criocirurgia ou terapêutica com laser, a terapêutica com agentes imunomoduladores aplicados topicamente ou a quimioterapia intralesional, bem como a cirurgia e a radioterapia.

Relativamente à criocirurgia ou tratamento com laser, embora possa ser efetivo para pequenas lesões o efeito é sobretudo cosmético e não existem estudos que forneçam informação relativa ao impacto desta estratégia na sobrevivência.⁶ No entanto, a informação disponível é proveniente de casos isolados em que estas abordagens foram usadas com sucesso.

Os agentes imunomoduladores (Imiquimod) aplicados topicamente foram estudados num ensaio clínico prospetivo,⁷ em 17 doentes com sarcoma de Kaposi clássico, sendo a resposta analisada às 36 semanas, com resposta objetiva (completa ou parcial) em 47% dos doentes, verificando-se uma associação inversa entre o tamanho da lesão e a resposta, não havendo contudo informação relativa à sustentabilidade da resposta.

A terapêutica intralesional com vincristina provou ser eficaz no tratamento de pequenas lesões em estadios precoces,⁸ sendo recomendada como primeira linha em estadios mais avançados. Num estudo prospetivo com 151 doentes em estadio IB, às 12 semanas, verificou-se uma resposta completa em 76,1% dos doentes, resposta parcial em 18,5%, diminuição das dimensões em 4%, estabilização em um doente (0,7%) e progressão em apenas um doente (0,7%), atingindo uma taxa de resposta de 98,7%. A terapêutica é geralmente bem tolerada, tendo sido descritos eritema e prurido em 13,9% dos doentes. A injeção intralesional de interferão alfa, em monoterapia ou em combinação com interleucina 2,⁹ mostrou também alguma eficácia, contudo com taxas de resposta menores e com uma frequência de administração mais elevada (4 vezes por semana, durante 4 semanas).

Os doentes com lesões únicas ressecáveis poderão ser submetidos a excisão cirúrgica das mesmas, sendo contudo frequente o aparecimento de novas lesões noutras locais. Em indivíduos com doença localmente avançada ou irressecável a radioterapia poderá ser a melhor opção.

Dada a conhecida radiosensibilidade das lesões do

Artigo de Revisão

Sarcoma de Kaposi (SK), a radioterapia apresenta um importante papel no tratamento das diferentes variantes desta entidade clínica, com taxas de resposta parcial e completa superiores a 90% e 70%, respetivamente.¹⁰⁻¹² A terapêutica com radiação ionizante é, frequentemente, utilizada com intuito paliativo no SK epidémico, de forma a controlar sintomas como dor, hemorragia e edema, ou mesmo com intuito potencialmente curativo no SK não epidémico, em doença solitária ou disseminada.^{11,12,14} Num elevado número de casos, é uma arma terapêutica reservada para a fase avançada da doença, em que já outras abordagens foram realizadas, fator que limita não só a resposta ao tratamento como o próprio follow-up das diferentes revisões que encontramos na literatura.¹⁰

Os campos de tratamento utilizados apresentam, habitualmente, pequenas dimensões, incluindo a lesão e uma margem limitada, com feixes de eletrões de baixas energias ou fótons, de acordo com a espessura da área a tratar.¹⁰

O esquema de dose/fração mais usado varia entre 8 Gy/1 fração e 30 Gy/10 frações, dada a necessária adequação ao *Performance Status* do doente e ao prognóstico no momento da irradiação, reservando os esquemas com menor número de frações para doentes com pior *Performance Status* ou pior prognóstico.¹⁵ De acordo com *Stelzer et al*, revisão em que foram analisados esquemas de dose desde 8 Gy/1 fração até 40 Gy/20 frações, a dose de prescrição associa-se positivamente à taxa de resposta, sendo a toxicidade um fator limitante da escalada de dose.¹⁶

Alguns dos efeitos adversos expectáveis, na sua maioria passageiros, são: radiodermite, hiperpigmentação, mucosite, hiposalivação, disgenesia e fibrose, sintomatologia esta dependente do local irradiado.^{13,16-17} Apesar da relativa sensibilidade do SK à radiação, a morbilidade esperada pode ser severa, nomeadamente nos doentes com SIDA em fase avançada e/ou quando as lesões a tratar afetam locais como a orofaringe ou as vísceras.¹⁵

TERAPÊUTICA SISTÉMICA

Quando existe doença multifocal sintomática ou de alto volume não passível de tratamento com radioterapia, com envolvimento visceral sintomático ou rapidamente progressiva, a quimioterapia sistémica poderá estar indicada. Os fármacos usados mais frequentemente são a doxorubicina lipossómica peguilada, os alcaloides da vinca (vincristina, vimblastina, vinorelbina), o

etoposido, o paclitaxel, a bleomicina ou a gemcitabina.

Foi feita uma meta-análise de estudos efetuados de 1980 a 2010,¹⁸ tendo sido incluídos aqueles com mais de cinco doentes com sarcoma de Kaposi clássico histologicamente confirmado e avaliado como objetivo primário a diminuição do tamanho ou número de lesões. A percentagem de doentes com uma diminuição superior a 50% nas lesões foi de 71% a 100% para a doxorubicina lipossómica peguilada, 58% a 90% para os alcaloides da vinca, 74% a 76% para o etoposido, 93% a 100% para os taxanos, 100% para a gemcitabina e 97% para a combinação de vimblastina com bleomicina, 71% a 100% para o interferão alfa, 43% para a talidomida e 12% para o indinavir. Contudo os estudos avaliados eram de fraca qualidade e pouco homogêneos entre eles, não existindo portanto evidência que mostre a superioridade de determinado fármaco sobre outro, nem a duração ótima da terapêutica. De acordo com a experiência de cada centro, os doentes são normalmente tratados até se obter uma resposta máxima, podendo ser então feita uma tentativa de suspensão de terapêutica para minimizar a toxicidade, com reinício da mesma quando se verificar progressão (com o mesmo esquema ou com um esquema diferente).

Apesar disto, o único fármaco com um estudo multicêntrico envolvendo 55 doentes com sarcoma de Kaposi clássico, é a doxorubicina lipossómica peguilada.¹⁹ Foram objetivadas respostas completas e reduções de volume superiores a 50% em 16 (29%) e 23 (42%) dos doentes, respetivamente, com uma taxa de resposta de 71%. Verificou-se um tempo mediano até à resposta de 4 meses (1,4-7 meses), com uma duração mediana de resposta de 25 meses (1-55 meses). Houve uma correlação estatisticamente significativa entre a resposta e o estadio da doença, com 54% das respostas completas observadas para os estadios II, com apenas 15% no estadio III e nenhum no estadio IV ($P < 0,05$). Remissão da dor ou linfedema foram objetivados em 40% e 53% dos doentes, com resolução de hemorragia, limitação funcional, ulceração em 43%, 78% e 63% dos doentes, respetivamente. Os efeitos acessórios das formulações lipossómicas são na sua maioria bem tolerados, sendo menos frequente, verificar-se alopecia ou neuropatia, como nas formas convencionais. Uma das preocupações principais com a utilização destes agentes, prende-se com a sua cardiotoxicidade, significativamente reduzida com as formulações lipossómicas, permitindo maiores doses cumulativas e assim mais tempo sob terapêutica.²⁰⁻²¹

Pode ser uma estratégia viável iniciar terapêutica com doxorubicina lipossómica peguilada em

Artigo de Revisão

primeira linha e após progressão considerar terapêutica com outro agente, individualizando a terapêutica consoante o doente em questão. Para doença rapidamente progressiva e sintomática, em doentes jovens e com bom estado geral, a terapêutica com taxanos, vimblastina+bleomicina ou gemcitabina poderá ser uma opção, enquanto nos doentes com pior estado geral, mais idosos ou com doença menos agressiva, o etoposido ou os alcaloides da vinca em monoterapia poderão ser uma alternativa terapêutica com menor toxicidade.²²⁻²⁷

Para os doentes refratários à quimioterapia sistémica, a terapêutica sistémica com imunomoduladores (interferão-alfa ou talidomida) poderá ser uma opção, existindo contudo evidência escassa na sua utilização nos doentes com sarcoma de Kaposi clássico.²⁸⁻²⁹

Existem dois subgrupos de doentes particulares, pelo facto do factor responsável pela etiopatogenia da doença ser potencialmente corrigível ou manejável, tratando-se das formas associadas à imunossupressão ou transplantação e associadas ao VIH.

TRATAMENTO EM DOENTES COM VIH

É inequívoco que os doentes com infecção por VIH devem ser submetidos a terapêutica anti-retroviral (TARV), a necessidade de terapêutica adicional e a escolha entre as várias opções disponíveis, vão depender da extensão e agressividade da doença, bem com o estado imunológico do doente, carga viral e *performance status*.³⁰ A terapêutica localizada, como já referido, pode ser utilizada para paliar sintomas ou para efeitos cosméticos, enquanto a terapêutica sistémica é utilizada para doença extensa, contudo com a ressalva que se trata já de um doente francamente imunocomprometido. Existe também a possibilidade de realizar radioterapia para tratar doença sintomática, extensa o suficiente para não ser possível a realização de terapêuticas locais, mas não para realizar terapêutica sistémica.

A introdução da TARV encontra-se associada com uma diminuição na incidência e gravidade das lesões de KS em doentes com HIV, bem como na percentagem de envolvimento visceral à apresentação (de mais de 50% para 30%). Verifica-se regressão das lesões em mais de 80% dos doentes, bem como uma alteração na história natural da doença com um menor risco de morte (HR 0,24).³¹⁻³³ A mudança de prognóstico com a introdução da TARV deve-se ao efeito de reconstituição imune e controlo da infecção por VIH, mais que a um efeito directo nas células tumorais. Embora existam

efeitos antiangiogénicos nos inibidores das proteases, com bloqueio no desenvolvimento e progressão de lesões tipo-KS em modelos experimentais,³⁴ não existiu diferença na probabilidade de resposta clínica com a utilização destes agentes,^{35,36} sendo verificadas respostas clínicas similares em esquemas de TARV que não os incluíam.³¹

Pode ocorrer exacerbação das lesões de SK após o início de TARV, devido à síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI), tratando-se de um conjunto de respostas do hospedeiro que podem existir, surgindo cerca de três a seis semanas depois do início de TARV, com agravamento dos sintomas e progressão das lesões de SK,³⁷ parecendo existir uma relação com a carga viral, utilização de TARV sem quimioterapia e doença mais extensa.³⁸⁻⁴⁰

A decisão de iniciar terapêutica sistémica pode incluir, envolvimento cutâneo extenso (mais de 25 lesões) ou refratário a terapêutica localizada, edema extenso, envolvimento visceral sintomático ou o desenvolvimento de SIRI. Existem dois ensaios que compararam a associação de quimioterapia sistémica à TARV, verificando-se maiores taxas de resposta em dois ensaios (66 vs 39%; 76% vs 20%), sem contudo existirem diferença na sobrevivência global.⁴¹⁻⁴²

O tratamento com doxorubicina lipossómica peguilada é normalmente recomendado como a primeira linha em doentes com SK associado ao VIH.⁴³ Estas formulações têm menos toxicidade sistémica comparativamente a antraciclina convencionais, com a vantagem teórica de atingirem maiores concentrações intra-lesionais. As taxas de resposta variam entre 30 a 60% nos ensaios realizados, sendo não inferiores ou superiores à quimioterapia convencional com outros agentes, com menor toxicidade,⁴⁴⁻⁴⁵ factor decisivo nesta subpopulação particular.

Embora potencialmente mais tóxicos que as antraciclina lipossómicas, os taxanos são muito eficazes como segunda linha terapêutica, podendo inclusive ser considerados como primeira linha em alguns casos em que a cardiotoxicidade das antraciclina seja um factor limitante. As taxas de resposta podem chegar aos 71% com regimes de baixa dose (135 mg/m² de paclitaxel a cada três semanas), contudo com toxicidade hematológica não desprezível (trombocitopenia grau 4 em 20% dos doentes e neutropenia grau 4 em 75% dos doentes), mas manejada sem recurso a terapêuticas de estimulação hematopoiética.⁴⁵⁻⁴⁸ Existem outros factores a ter em conta com estes agentes nos doentes com HIV, nomeadamente a pré-medicação com corticoterapia, condicionando imunossupressão adicional, bem como

Artigo de Revisão

a metabolização pelo citocromo P450, podendo existir exacerbação da sua toxicidade em doentes a realizar TARV que partilhem esta via de metabolização.⁴⁹

As outras terapêuticas sistêmicas já anteriormente descritas, podem ser consideradas como esquemas alternativos para doentes que progrediram sob antraciclina e taxanos.

TRATAMENTO EM DOENTES TRANSPLANTADOS

Os efeitos dos agentes imunossupressores na incidência de SK foram avaliados prospectivamente, encontrando-se os regimes baseados na ciclosporina associados a uma maior incidência deste tumor do que aqueles baseados na azatioprina⁵⁰, com alguns registos isolados em que é demonstrada também uma tendência para uma maior gravidade dos casos.⁵¹

As lesões normalmente respondem à redução ou descontinuação do esquema de imunossupressão, com taxas de resposta de 15 a 20%, pelo que deve ser esta a primeira abordagem,⁵²⁻⁵³ tendo em conta o risco de rejeição do enxerto versus uma potencial morte pelo tumor. Existe alguma evidência de que a conversão de esquemas com base na ciclosporina para micofenolato de mofetilo, poderá induzir regressão das lesões.^{54,55}

Foram contudo os inibidores da mTOR, como o sirolimus e everolimus, que mostraram maior efeito anti-neoplásico, parecendo existir um estímulo da resposta imune contra os antigénios do HHV-8 através da recuperação da memória imunológica das células T, bem como actividade anti-tumoral por interferência no processo de tradução do DNA^{56,57} sendo que a mudança de um agente inibidor da calcineurina para um inibidor da mTOR poderá ser uma opção neste contexto, se não existirem contra-indicações. De acordo com *Gutierrez-Dalmau et al*,⁵⁸ numa revisão retrospectiva de sete doentes com envolvimento cutâneo de SK, após a conversão para sirolimus partindo de um inibidor da calcineurina, seis doentes mostraram regressão parcial das lesões com uma mediana de 8,1 meses, com o sétimo doente a ter uma resposta completa em 9 meses, verificando-se preservação da função renal em seis dos doentes e uma falência não relacionada com o sirolimus no restante. Num ensaio prospectivo conduzido por *Stallone et al*,⁵⁹ em que se modificou a terapêutica de ciclosporina para sirolimus, em transplantados renais com SK, verificaram-se respostas completas em todas as lesões aos três meses, com resposta histológica sustentada após seis meses do início da terapêutica, sem

serem registadas rejeições do enxerto ou perda de função. O efeito da conversão da terapêutica imunossupressora também foi verificado num doente com lesões viscerais, verificando-se uma resposta completa,⁶⁰ bem como o aparecimento súbito de lesões de SK num doente transplantado renal que suspendeu a terapêutica com sirolimus.⁵⁹

Embora eficaz, a terapêutica com agentes inibidores da via mTOR pode resultar em complicações indesejáveis, como proteinúria, dislipidémia, pneumonite, anemia hemolítica microangiopática e glomerulonefrite pós-transplante. Existe uma descrição de caso isolada, em que após o desenvolvimento de lesões de SK, num doente transplantado renal, sob ciclosporina e azatioprina, o mesmo não respondeu à conversão da terapêutica imunossupressora para everolimus, apesar da utilização de doses crescentes e com níveis terapêuticos. Após a introdução de leflunomida, verificou-se uma resposta completa em seis meses, sustentada até aos três anos de *follow-up*.⁶¹ A leflunomida, um inibidor da tirosina-cinase, é utilizada na transplantação renal no contexto de nefropatia associada ao vírus do BK e para a profilaxia e tratamento da infecção a citomegalovírus. Diminui a fosforilação da Akt, inibindo assim esta via de sinalização a montante da via mTOR,⁶² induzindo paragem no ciclo celular na fase G1 via modulação da ciclina D2 e expressão pRb.⁶³ Verifica-se assim uma possível acção sinérgica entre a leflunomida e everolimus no tratamento do SK nos doentes transplantados, mantendo um grau de imunossupressão adequada para a prevenção da rejeição ou perda de função, especialmente nos doentes que não respondem ao *switch* inicial para um inibidor da mTOR, embora seja necessária uma avaliação prospectiva para validar esta hipótese.

SEGUIMENTO

Não existem recomendações oficiais para o seguimento destes doentes, sendo de extrema importância a abordagem multidisciplinar dos mesmos, principalmente nos grupos com SK associados à imunossupressão ou HIV. É fulcral o seguimento apertado pela Infeciologia com monitorização da carga viral e estado imunológico nos doentes com HIV, bem como a adesão à TARV, de modo a garantir a imunocompetência do doente, do mesmo modo que nas formas associadas a imunossupressão nos doentes transplantados é necessário manejar e monitorizar a terapêutica imunossupressora, de modo a limitar as iatrogenias e prevenir a rejeição ou falência do enxerto, devendo os

Artigo de Revisão

doentes ser vistos com regularidade não inferior a um período de três meses.

No que diz respeito à intervenção terapêutica, a Dermatologia tem um papel essencial nas formas cutâneas, com uma abordagem essencialmente local, devendo ser feito um seguimento regular para monitorizar a resposta, programar as intervenções e detetar as recidivas. Quando existe progressão sistémica ou local, apesar da terapêutica escolhida, os doentes devem ser abordados em reuniões multidisciplinares, de modo a ser efectuada uma decisão partilhada relativamente ao tratamento, que pode passar pela Radioterapia ou terapêutica citotóxica na Oncologia, devendo ser avaliada resposta regularmente quer clínica quer imagiologicamente, particularmente na doença visceral.

Quando existe uma resposta completa, bem como estabilização do *status* imunológico dos doentes, este seguimento pode ser espaçado, com visitas regulares trimestrais ou semestrais.

CONCLUSÃO

Apesar de não existirem orientações terapêuticas estritas, existem linhas gerais que são actualmente consensuais entre os peritos, baseados no tipo de doença, na sua extensão, prevenção de complicações e impacto da sintomatologia no doente, bem como a vontade do próprio. Nas formas clássicas a conduta expectante poderá ser uma opção, adequada para estadios precoces da doença, reservando-se a radioterapia quando é pretendido controlo sintomático local, nomeadamente palição de sintomas como a dor, hemorragia e edema, na doença localmente avançada. A quimioterapia pode produzir um rápido alívio sintomático e melhoria da qualidade de vida, sobretudo em doentes com doença visceral sintomática, ou com sintomatologia local causada pela doença, com as formas lipossómicas peguilladas de antraciclina a surgir em primeira linha, devido à toxicidade mínima e à resposta sustentada, reservando-se os taxanos para uma segunda abordagem. Nas formas associadas ao HIV é crucial o recurso ao estado da arte na TARV para conseguir obter sustentabilidade de resposta, assim como nas formas associadas à transplantação/imunossupressão o balanço entre esta última e o risco de rejeição do enxerto é essencial no manejo da doença. O sarcoma de Kaposi permanece como uma doença incurável e, portanto, a palição de sintomas, com o objectivo de melhorar a qualidade de vida, permanece o foco principal do tratamento, sendo a multidisciplinaridade crucial para a abordagem da mesma.

BIBLIOGRAFIA

1. Aruba E, Jacome AA, Toscano AL, Silvestrini AA, Rêgo AS, Wiermann EG, et al, Consensus of the Brazilian Society of Infectious Diseases and Brazilian Society of Clinical Oncology on the management and treatment of Kaposi's sarcoma *Braz J Infect Dis.* 2014; 18:315-26.
2. Esteves T, Moura C, Rafael M, Sachse MF, Rosa J, Adame R, Pecegueiro M, Amaro J, *Trab Soc Port Dermatol Venerol*, 2010; 68(3): 373-9,
3. Antman K, Chang Y. Kaposi's Sarcoma. *New Engl J Med.* 2000; 342:1027-38.
4. Kedes DH, Operskalski E, Busch M, Kohn R, Ganem D. The seroepidemiology of human herpesvirus 8: distribution of infection in KS risk groups and evidence for sexual transmission. *Nat Med.* 1996; 2:918-24.
5. Brenner B, Rakowsky E, Katz A, Gutman H, Sulkes A, Schacter J, Tailoring treatment for classical Kaposi's sarcoma: comprehensive clinical guidelines. *Int J Oncol.* 1999; 14:1097-102.
6. Webster GF. Local therapy for mucocutaneous Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Dermatol Surg.* 1995; 21:205.
7. Goiriz R, Ríos-Buceta L, De Arriba AG, Aragües M, García-Diez A. Treatment of classic Kaposi's sarcoma with topical imiquimod, *Dermatol Surg.* 2009; 35(1):147-9.
8. Brambilla L, Bellinva M, Turlaki A, Scoppio B, Gaiani F, Boneschi V. Intralesional vincristine as first-line therapy for nodular lesions in classic Kaposi sarcoma: a prospective study in 151 patients. *Br J Dermatol.* 2010; 162:854-9.
9. Ghyka G, Alecu M, Halalau F, Coman G. Intralesional human leukocyte interferon treatment alone or associated with IL-2 in non-AIDS related Kaposi's sarcoma. *J Dermatol.* 1992; 19:35-9.
10. Chao C, Perez CA, Brady LW. Radiation oncology management decisions. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
11. Caccialanza M, Marca S, Piccinno R, Eulisse G. Radiotherapy of classic and human immunodeficiency virus-related Kaposi's sarcoma: results in 1482 lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22: 297- 302.
12. Brenner B, Rakowsky E, Katz A, Gutman H, Sulkes A, Schacter J, et al. Tailoring treatment for classical Kaposi's sarcoma: comprehensive clinical guidelines. *Int J Oncol* 1999; 14:1097-102.

Artigo de Revisão

13. Fatahzadeh M. Kaposi sarcoma: review and medical management update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 113:2-16.
14. Giuseppe Di Lorenzo. Update on classic Kaposi sarcoma therapy: New look at an old disease. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008; 68:242-9.
15. Donahue BR, Cooper JS. Neoplasms Associated with Acquired Immunodeficiency Syndrome. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW, editors. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
16. Stelzer KJ, Griffin TW. A randomized prospective trial of radiation therapy for AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 27(5):1057-61.
17. Housri N, Yarchoan R, Kaushal A. Radiotherapy for patients with the human immunodeficiency virus: are special precautions necessary? *Cancer.* 2010; 116:273-83.
18. Regnier-Rosencher E, Guillot B, Dupin N. Treatments for Classic Kaposi Sarcoma: a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68:313-31.
19. Di Lorenzo G, Kreuter A, Di Trollo R, Guarini A, Romano C, Montesarchio V, et al. Activity and safety of pegylated liposomal doxorubicin as first-line therapy in the treatment of non-visceral classic Kaposi's sarcoma: a multicenter study. *J Invest Dermatol.* 2008; 128:1578-80.
20. Gill PS, Wernz J, Scadden DT, Cohen P, Mukwaya GM, von Roenn JH, et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristin in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 1996; 14:2353-64.
21. Young AM, Dhillon T, Bower M. Cardiotoxicity after liposomal anthracyclines. *Lancet Oncol.* 2004; 5:654.
22. Brambilla L, Boneschi V, Fossati S, Ferrucci S, Finzi AF. Vinorelbine: an active drug in Mediterranean Kaposi's sarcoma. *Eur J Dermatol.* 1995; 5:467.
23. Brambilla L, Labianca R, Ferrucci SM, Taglioni M, Boneschi V. Treatment of classical Kaposi's sarcoma with gemcitabine. *Dermatology.* 2001; 202:119-22.
24. Brambilla L, Miedico A, Ferrucci S, Romanelli A, Brambati M, Vinci M, et al. Combination of vinblastine and bleomycin as first line therapy in advanced classic Kaposi's sarcoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20:1090-4.
25. Brambilla L, Romanelli A, Bellinva M, Ferrucci S, Vinci M, Boneschi V, et al. Weekly paclitaxel for advanced aggressive classic Kaposi sarcoma: experience in 17 cases. *Br J Dermatol.* 2008; 158:1339-44.
26. Fardet L, Stoeber PE, Bachelez H, Descamps V, Kerob D, Meunier L, et al. Treatment with taxanes of refractory or life-threatening Kaposi sarcoma not associated with human immunodeficiency virus infection. *Cancer.* 2006; 106:1785-9.
27. Zustovich F, Lombardi G, Pastorelli D. Important role of gemcitabine in the treatment of classic Kaposi's sarcoma. *Tumori.* 2009; 95:562-3.
28. Ben M'barek L, Fardet L, Mebazaa A, Thervet E, Biet I, Kérob D, et al. A retrospective analysis of thalidomide therapy in non-HIV-related Kaposi's sarcoma. *Dermatology.* 2007; 215:202-5.
29. Costa da Cunha CS. Long-term follow-up of non-HIV Kaposi's sarcoma treated with low-dose recombinant interferon alfa-2b. *Arch Dermatol.* 1996; 132:285-90.
30. Stebbing J, Gazzard B, Mandalia S, Teague A, Waterston A, Marvin V, et al. A prognostic index for AIDS-associated Kaposi's sarcoma: implications for the design of therapeutic trials in patients with advanced, symptomatic Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 2004; 22:399.
31. Grabar S, Abraham B, Mahamat A, Del Giudice P, Rosenthal E, Costagliola D. Differential impact of combination antiretroviral therapy in preventing Kaposi's sarcoma with and without visceral involvement. *J Clin Oncol.* 2006; 24:3408-14.
32. Franceschi S, Maso LD, Rickenbach M, Polesel J, Hirschel B, Cavassini M, et al. Kaposi sarcoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *Br J Cancer.* 2008; 99:800-4.
33. Mocroft A, Kirk O, Clumeck N, Gargalianos-Kakolyris P, Trocha H, Chentsova N, et al. The changing pattern of Kaposi sarcoma in patients with HIV, 1994-2003: the EuroSIDA Study. *Cancer.* 2004; 100:2644-54.
34. Sgadari C, Barillari G, Toschi E, Carlei D, Bacigalupo I, Baccharini S et al. HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi sarcoma. *Nat Med.* 2002; 8:225-32.
35. Gill J, Bourboulia D, Wilkinson J, Hayes P, Cope A, Marcelin AG, et al. Prospective study of the effects of antiretroviral therapy on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection in patients with and without Kaposi sarcoma. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 31:38490.

Artigo de Revisão

36. Martinez V, Caumes E, Gambotti L, Ittah H, Morini JP, Deleuze J, et al. Remission from Kaposi's sarcoma on HAART is associated with suppression of HIV replication and is independent of protease inhibitor therapy. *Br J Cancer*. 2006; 94:10006.
37. Bower M, Nelson M, Young AM, Thirlwell C, Newsom-Davis T, Mandalia S, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23:5224-8.
38. Letang E, Lewis JJ, Bower M, Mosam A, Borok M, Campbell TB, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi sarcoma: higher incidence and mortality in Africa than in the UK. *AIDS*. 2013; 27:1603-13.
39. Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, Crane HM, Casper C, Kitahata MM. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. *Clin Infect Dis*. 2012; 54:424-33.
40. Stover KR, Molitorisz S, Swiatlo E, Muzny CA. A fatal case of Kaposi sarcoma due to immune reconstitution inflammatory syndrome. *Am J Med Sci*. 2012; 343: 421-5.
41. Mosam A, Shaik F, Uldrick TS, Esterhuizen T, Friedland GH, Scadden DT, et al. A randomized controlled trial of highly active antiretroviral therapy versus highly active retroviral therapy and chemotherapy in therapy-naive patients with HIV-associated Kaposi sarcoma in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 60:150-7.
42. Martin-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, Sirera G, Santos J, Palacios R, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 2004; 18:1737-40.
43. Bower M, Collins S, Cottrill C, Cwynarski K, Montoto S, Nelson M, et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. *HIV Med*. 2008; 9:336-88.
44. Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD, Arasteh K, Spittle M, Rios A, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. *J Clin Oncol*. 1998; 16:683-91.
45. Welles L, Saville MW, Lietzau J, Pluda JM, Wyvill KM, Feuerstein I, et al. Phase II trial with dose titration of paclitaxel for the therapy of human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 1998; 16:112-21.
46. Gill PS, Tulpule A, Espina BM, Cabriaes S, Bresnahan J, Ilaw M, et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17:1876-83.
47. Tulpule A, Groopman J, Saville MW, Harrington W Jr, Friedman-Kien A, Espina BM, et al. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer*. 2002; 95:147-54.
48. Lim ST, Tulpule A, Espina BM, Levine AM. Weekly docetaxel is safe and effective in the treatment of advanced-stage acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma. *Cancer*. 2005; 103:417-21.
49. Schwartz JD, Howard W, Scadden DT. Potential interaction of antiretroviral therapy with paclitaxel in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 1999; 13:283-4.
50. Mendez JC, Paya CV. Kaposi's sarcoma and transplantation. *Herpes*. 2000; 7:18-23.
51. Farge D. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. The Collaborative Transplantation Research Group of Ile de France. *Eur J Med*. 1993; 2: 339-43.
52. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin Cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003; 348:1681-91.
53. Penn I. Sarcomas in organ allograft recipients. *Transplantation*. 1995; 60:1486.
54. Zmonarski SC, Boratynska M, Puziewicz-Zmonarska A, Kazimierzczak K, Klinger M. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. *Ann Transplant* 2005; 10: 59-65.
55. Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh HM. Regression of post-transplant Kaposi sarcoma after discontinuing cyclosporine and giving mycophenolate mofetil instead. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15:1103-04.
56. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation*. 2004; 77:760-2.
57. Dantal J, Souillou JP. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2005; 352:1371-3.
58. Gutierrez-Dalmau A, Sánchez-Fructuoso A, Sanz-Guajardo A, Mazuecos A, Franco A, Rial MC, et al. Efficacy of conversion to sirolimus in posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplant Proc*.

Artigo de Revisão

- 2005; 37: 3836-8.
59. Gonzalez-Lopez MA, Rodrigo E, González-Vela MC, Fernández-Llaca H, Arias-Rodríguez MA, Val-Bernal JF. Posttransplant Kaposi's sarcoma restricted to the site of a previous deep vein thrombosis: abrupt onset after withdrawal of sirolimus. *Dermatology*. 2006; 213:30-3.
 60. Mohsin N, Budruddin M, Pakkyara A, Darweesh A, Nayyer M, Amitabh J, et al. Complete regression of visceral Kaposi's sarcoma after conversion to sirolimus. *Exp Clin Transplant*. 2005; 3:366-9.
 61. Basu, G, Mohapatra A, Manipadam MT, Mani SE, John GT. Leflunomide with low-dose everolimus for treatment of Kaposi's sarcoma in a renal allograft recipient, *Nephrol Dial Transplant*.2011; 26:3412-5.
 62. Sawamukai N, Saito K, Yamaoka K, Nakayamada S, Ra C, Tanaka Y. Leflunomide inhibits PDK1/Akt pathway and induces apoptosis of human mast cells. *J Immunol*. 2007; 179:6479-84.
 63. Baumann P, Mandl-Weber S, Völkl A, Adam C, Bumeder I, Oduncu F, et al. Dihydroorotate dehydrogenase inhibitor A771726 (leflunomide) induces apoptosis and diminishes proliferation of multiple myeloma cells. *Mol Cancer Ther*. 2009; 8:366-75.

PROTECÇÃO MUITO ELEVADA
DAS PELES SENSÍVEIS



A Skin Cancer Foundation recomenda estes produtos como protectores UV eficazes

NOVAS FÓRMULAS

TOQUE SECO



- Fotoestáveis
- Resistentes à água
- Sem parabenos

Avène 50+

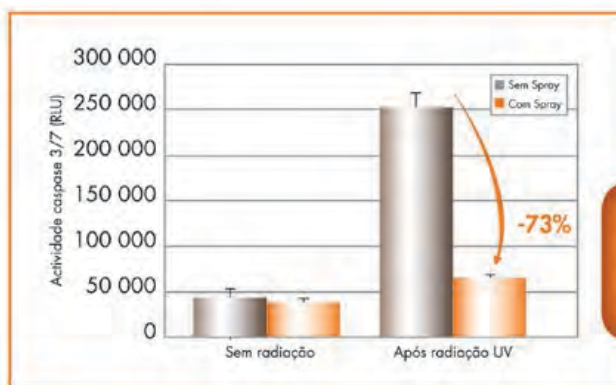
Os produtos Solares Avène 50+ foram reformulados para proporcionarem uma tripla protecção UVB-UVA eficaz, graças a uma associação exclusiva de ingredientes activos, fruto da Investigação Pierre Fabre:

- Um novo complexo fotoprotector, eficaz e estável ao longo do tempo,
- O Pré-tocoferyl, 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.

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.



COSMÉTICA
ESTÉRIL
0% PARABENOS
CONSERVANTES

**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.

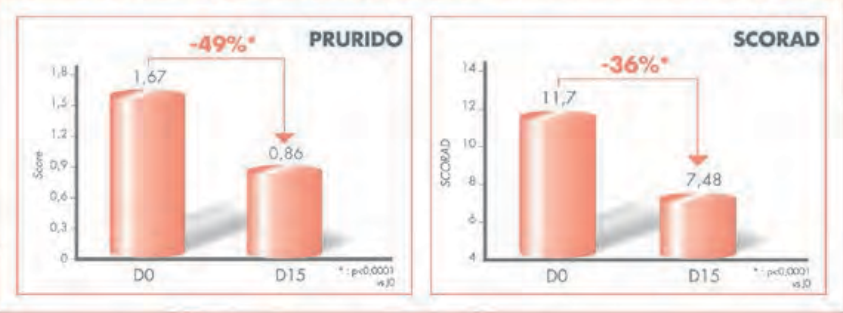
A gama de emolientes Xeracalm A.D é formulada com o complexo I-modulia®, activo biotecnológico inovador, fruto de 12 anos de pesquisa. Acalma a sensação de prurido, bem como a reactividade excessiva da pele, re-equilibrando o seu sistema de defesa. Graças a uma associação única de activos, Xeracalm A.D 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



Création SYMBIOSE



Laboratoires dermatologiques
Avène
PARIS

www.clubpharmaweb.com

EAU THERMALE
Avène
Inovação em Dermatologia

ONICOMICOSE E PSORÍASE UNGUEAL

Pedro Miguel Moura Guedes Da Costa Silva¹, Glória Maria Cardoso da Cunha Velho²

¹Estudante do Mestrado Integrado em Medicina/Medical Student, Instituto De Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal

²Assistente Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant of Dermatology and Venereology, Professora Auxiliar Convidada de Dermatologia/Invited Professor of Dermatology, Disciplina de Clínica Médica do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar/Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

RESUMO – A psoríase é uma doença crónica, imunologicamente mediada, que afecta cerca 2% da população. Resulta de uma predisposição poligénica em combinação com factores ambientais, por exemplo traumatismos, infecções, ou fármacos. Todas as formas de psoríase podem apresentar atingimento ungueal (40-45%), mas por vezes este pode ocorrer isoladamente (5%). A onicomicose é a infecção das unhas causada por fungos dermatófitos, leveduras ou fungos filamentosos não dermatófitos; o agente mais frequente é o *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*). Mantém-se a controvérsia em relação à maior ou menor prevalência da onicomicose em doentes com psoríase. As alterações ungueais causadas pela psoríase são, por vezes, clinicamente indistinguíveis daquelas por onicomicose, sendo obrigatório o seu diagnóstico diferencial, uma vez que o tratamento é distinto. Existem vários estudos que analisam a eventual predisposição de onicomicose em doentes com psoríase ungueal e a presente revisão bibliográfica tem como objectivo a análise desses estudos, até à data publicados.

PALAVRAS-CHAVE – Doenças da unha; Onicomicose/epidemiologia; Psoríase/complicações; Prevalência.

ONYCHOMYCOSIS AND NAIL PSORIASIS

ABSTRACT – Psoriasis is a chronic disease, immune-mediated, affecting approximately 2% of the population. It results from a polygenic predisposition in combination with environmental factors, eg trauma, infection, or drugs. All forms of psoriasis may have nail involvement (40-45%), but sometimes this can occur alone (5%). Onychomycosis is an infection of the nail caused by dermatophytes, yeasts, or non-dermatophyte filamentous fungi; the most common agent is *Trichophyton rubrum* the (*T. rubrum*). It is still controversy regarding the higher or lower prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis. Nail changes caused by psoriasis are sometimes clinically indistinguishable from those for onychomycosis, and we must make the differential diagnosis, because the treatment is different. There are several studies that analyze the possible predisposition of onychomycosis in patients with nail psoriasis and this literature review aims to analysis of these studies, published to date.

KEY WORDS – Nail diseases; Onychomycosis/epidemiology; Psoriasis/complications; Prevalence.

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.

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

Recebido/Received - Março/March 2015; Aceite/Accepted – Abril/April 2015

Artigo de Revisão

Correspondência:

Dr.^a Glória Cunha Velho

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospital de Santa António, O Centro Hospitalar do Porto
Largo Prof. Abel Salazar
4099-001 Porto, Portugal
Tel.: 00351 222077500

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crónica com uma prevalência de 2% na população geral, que tem sido alvo de múltiplos estudos.^{1,2} Esta patologia tem sido associada a diversas comorbilidades cardiometabólicas e a um aumento do risco de doença cardiovascular.³⁻¹⁴

Na psoríase existe uma desregulação da resposta imunológica, que afecta vários componentes do sistema imunitário (imunidade inata, queratinócitos, células dendríticas, células T) levando a um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, ativação de células T e hiperproliferação dos queratinócitos.¹⁵ Os queratinócitos são fonte de péptidos antimicrobianos responsáveis pela quimiotaxia de células T e dendríticas, segregando também citocinas pró-inflamatórias.¹⁶ As células dendríticas mais importantes na psoríase são as células dendríticas mieloides dérmicas que estão em elevado número nas lesões psoriáticas. São responsáveis pela produção de INF- α que leva a uma indução das células T, amplificando a autorreatividade imunitária. e deste modo condicionam uma autoproiferação das células T.¹⁷ Dentro das células T as mais predominantes são as Thelper 17 (Th17) que têm a função de vigilância do epitélio. A diferenciação das células T em Th17 ocorre por acção da Interleucina-23.¹⁸ As células Th17 segregam Interleucina-17 e Interleucina-22 responsáveis pela desregulação epitelial e proliferação de queratinócitos levando a amplificação e manutenção da reacção inflamatória.^{19,20} A Interleucina-22 inibe a diferenciação dos queratinócitos e promove a inflamação ao nível da derme.²¹ Histologicamente observa-se uma hiperproliferação de queratinócitos e hiperqueratose que resulta num espessamento típico e descamação da pele. Esta hiperproliferação dos queratinócitos resulta do seu elevado *turn-over*, que é de 3 a 5 dias (quando o normal 28 - 30 dias).²²

A psoríase apresenta um variado espectro clínico mas tem como lesão cutânea elementar uma placa eritematodescamativa, bem definida, de cor vermelho vivo, e com escamas espessas, pouco aderentes,

prateadas. A psoríase vulgar é a forma mais comum estando presente em 70-80% dos doentes. A localização é preferencialmente nas faces extensoras dos membros, região lombo-sagrada e couro cabeludo.²³ O envolvimento ungueal é habitual em todas as formas de psoríase (40-45%), podendo ser encontrado também isoladamente (5%).²⁴ Das várias formas, a artrite psoriática é a que apresenta maior associação com psoríase ungueal.^{25,26} Esta pode ter múltiplas manifestações clínicas como picotado da lâmina ungueal, onicólise, descoloração do leito ungueal, hiperqueratose subungueal e distrofia total da unha. O picotado da lâmina ungueal é a forma mais comum.²⁴

A nível de sintomas associados à psoríase como dor, edema, rubor, queimor, o prurido é o que mais se destaca e está presente em 70-90% dos doentes.^{3,27}

O tratamento da psoríase ungueal pode ser tópico ou sistémico. A terapêutica tópica é mais frequentemente usada e tem como base o uso de corticosteróides. Existem outras possibilidades terapêuticas tópicos como análogos da vitamina D3 que também apresentam uma boa eficácia, principalmente se associados aos corticosteróides. A antralina também é uma opção, mas raramente usada.²⁸⁻³⁰ A terapêutica sistémica é útil quando estamos perante uma doença cutânea com atingimento ungueal, não sendo recomendada em doentes apenas com psoríase ungueal. O tratamento mais usado é o metotrexato associado à terapêutica tópica.³¹ Uma outra modalidade terapêutica, quando os tratamentos anteriores falharam, é o uso de agentes biológicos, nomeadamente os anti TNF- α (Adalimumab, Etanercept e Infliximab) e o anti-IL12/23p40 (Ustekinumab).^{32,33}

A onicomicose é uma infecção fúngica das unhas causada por dermatófitos, leveduras ou fungos filamentosos não-dermatófitos.³⁴ Muitas vezes, a onicomicose é desvalorizada pelos doentes, considerando-a apenas um problema estético.

Dos vários agentes etiológicos de onicomicose os dermatófitos são os mais comuns, sendo o *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*) o mais prevalente, seguido do *Trichophyton interdigitale* (*T. interdigitale*), atingindo mais frequentemente as unhas dos pés.³⁴⁻³⁸

Artigo de Revisão

Foi feito um estudo durante 3 anos (1997-2000) no Hospital Geral de Santo António que pesquisou a incidência de dermatófitos e a sua correlação com a localização e idade. O agente mais frequentemente isolado foi o *T. rubrum* (51,4%), tendo sido as unhas a localização mais afectada (38,05%).³⁹

Clinicamente pode apresentar-se de várias formas: onicomicose subungueal lateral e distal, subungueal proximal, superficial branca, endonix e distrófica total, sendo a primeira a forma mais frequente.³⁷ O projecto Aquiles, realizado na Europa com a contribuição de 16 países revelou uma prevalência de 29,6% na população geral.⁴⁰ Um estudo realizado em Portugal, no Hospital do Alto Ave com 108 doentes, revelou uma prevalência de onicomicose subungueal lateral e distal de 59,3% e 24,1% de casos de onicomicose distrófica total. Neste mesmo estudo, o agente isolado, mais frequentemente, foi o *T. rubrum*.⁴¹

Os indivíduos que mais frequentemente apresentam onicomicose são do género masculino e a sua incidência aumenta com a idade.^{42,43}

A percentagem de indivíduos com onicomicose e psoríase ungueal é variável dependendo dos estudos.⁴⁴⁻⁵⁰ Existem dois pontos de vista acerca da prevalência de onicomicose em doentes com psoríase ungueal. Por um lado a prevalência estaria aumentada em comparação com a população geral.⁵¹ Em concordância com esta hipótese temos o facto da distrofia ungueal presente na psoríase criar um espaço entre a lâmina ungueal e o leito ungueal que torna a unha mais susceptível a infecção fúngica.^{52,53} O facto do tratamento da psoríase ser realizado com imunossuppressores também parece favorecer esta hipótese.⁴⁶

Por outro lado há autores^{44,48} que defendem que não existe este aumento de prevalência nos doentes com psoríase pois o aumento do *turnover* ungueal que ocorre na psoríase dificultaria a colonização por agentes fúngicos.

Assim sendo, como estamos perante múltiplas divergências acerca deste assunto, propusemo-nos fazer uma revisão bibliográfica analisando os estudos acerca da prevalência de onicomicose em doentes com psoríase.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste artigo de revisão bibliográfica foi efectuada uma pesquisa de artigos na base de dados bibliográfica MEDLINE-PubMed. A pesquisa bibliográfica dos artigos científicos foi realizada entre os meses de Novembro de 2013 e Março de 2015. As

palavras-chave usadas foram: onicomicose, psoríase, doença das unhas e psoríase, prevalência, epidemiologia, dermatófitos, bolores e fungos.

Os artigos foram seleccionados ou excluídos conforme o conteúdo do título e/ou resumo. Apenas foram seleccionados artigos publicados em inglês, francês, espanhol ou português e que foram publicados durante o período de 2003-2015. A pesquisa inclui também a procura de artigos nas referências bibliográficas de estudos analisados.

DISCUSSÃO

Alterações ungueais na psoríase

Clinicamente a psoríase ungueal pode apresentar-se como picotado da lâmina ungueal, onicólise, descoloração do leito ungueal, hiperqueratose subungueal e distrofia total da unha.²⁴ O picotado da lâmina ungueal é a forma mais comum, ocorrendo em 65,4% dos casos.⁵⁴ Caracteriza-se por depressões superficiais punctiformes que atingem a superfície dorsal da lâmina ungueal.²⁸ A onicólise, parcial ou total, caracteriza-se por descolamento da lâmina ungueal, com um halo eritematoso quando associada a psoríase.^{24,55} Esta forma de manifestação está associada a um maior risco de infecção ungueal. A descoloração do leito ungueal é semelhante a uma gota de óleo sob a lâmina ungueal. A hiperqueratose subungueal resulta da hiperproliferação dos queratinócitos no leito ungueal e atinge de um modo mais marcado a zona distal.²⁸ A distrofia total da unha aparece numa fase mais avançada da psoríase podendo mesmo ocorrer destruição total da lâmina ungueal. Estas duas últimas formas devem fazer diagnóstico diferencial com onicomicose.⁵⁶

Formas de apresentação onicomicose

A onicomicose subungueal lateral e distal é a forma mais frequente, geralmente devida a dermatófitos, onde o *T. rubrum* é o agente mais frequente.^{32,37} A infecção inicia-se no *hiponiquium* e depois invade proximalmente ao longo do leito ungueal. Há hiperqueratose subungueal, discromia, frequentemente policromática e ocasionalmente onicólise. Este tipo de lesão atinge mais frequentemente as unhas dos pés, mas pode também atingir as unhas das mãos.³⁸ A onicomicose subungueal proximal é pouco comum; a infecção inicia-se por baixo da prega ungueal proximal, estende-se pelo leito ungueal no sentido distal. Os dermatófitos são os principais agentes implicados e quando é devida a bolores geralmente está associada a paroníquia e leuconíquia.

Artigo de Revisão

Esta forma observa-se sobretudo quando há imunossupressão (Síndrome Imunodeficiência Humana Adquirida - SIDA),⁵² diabetes ou doença vascular periférica. A onicomicose superficial branca é um padrão distinto, lâmina branca pulverulenta, lesões semelhando “ilhas brancas” sobre a lâmina ungueal, que afecta as unhas dos pés; a lâmina ungueal é o 1º local de invasão e o *T. interdigitale* é o maior responsável (>90%).³⁸ O endonix é uma forma descrita recentemente onde há invasão da unha directamente através da lâmina ungueal, causada, sobretudo, por fungos com afinidade para queratinas duras, como o *T. soudanense* e o *T. violaceum*. Caracteriza-se por discromia e por fendilhação em lamelas da lâmina ungueal e ausência de atingimento do leito ungueal. Microscopicamente apresenta inúmeras hifas no interior da lâmina ungueal mas ausência de inflamação e fungos no leito.^{43,57,58}

Por fim, na onicomicose distrófica total há atingimento de toda a lâmina ungueal, com destruição completa da unha e perda da sua arquitectura normal.³⁴ Qualquer um dos tipos, anteriormente descritos, pode evoluir para esta forma.

É importante salientar os factores precipitantes ou favorecedores de onicomicose. Existem vários factores como idade, estado imunitário, classe social e actividades ocupacionais. Cada vez mais existe um aumento de casos de onicomicose em doentes VIH positivos. A onicomicose aumenta com a idade, devido ao comprometimento arterial periférico, diabetes *mellitus*, lesões traumáticas nas unhas e diminuição da resposta imunitária. A prática de actividades desportivas também é um importante factor de risco tanto pela partilha de objectos pessoais e falta de higiene em balneários, bem como pelos traumatismos continuados à lâmina ungueal.³⁸

Tabela 1 - Estudos de onicomicose em doentes com psoríase.

ESTUDOS	DATA	PACIENTES COM PSORÍASE			PACIENTES SEM PSORÍASE			CONCLUSÕES
		Nº de pacientes com psoríase	Prevalência de onicomicose (%)	Agente mais frequente	Nº de pacientes sem psoríase	Prevalência de onicomicose (%)	Agente mais frequente	
Salomon et al. ⁴⁷	2003	83	18,07	Bolores (37%)	-	-	-	Maior probabilidade de onicomicose por não dermatófitos
Larsen et al. ⁴⁴	2003	79	21,5	Leveduras (12,7%)	142	12,7	Dermatófitos (8,5%)	Onicomicose em doentes com psoríase foi causada mais frequentemente por não dermatófitos
Hamnerius et al. ⁵⁹	2003	239	8,8/4,6 (*)	-	245	7,8/2,4 (*)	-	Não há alteração significativa da susceptibilidade nos doentes com psoríase *Aqui não falamos de prevalência de onicomicose mas de <i>tinea pedis</i> e <i>tinea unguium</i>
Kaçar et al. ⁴⁸	2006	168	13,1	Dermatófitos	164	7,9	Bolores	Psoríase ungueal como factor de risco para tinea ungueal; Rápido <i>turnover</i> das unhas psoriáticas não protege contra onicomicose
Leibovici et al. ⁵¹	2008	113	47,6	Dermatófitos (37,2%)	102	28,4	Dermatófitos (26,4%)	Foram encontrados mais bolores nos doentes psoriáticos e estes têm maior probabilidade de ter onicomicose
Shemer et al. ⁴⁹	2009	67	34,3	Dermatófitos (65,22%)	-	-	-	Os agentes mais frequentes de onicomicose foram os dermatófitos seguidos das candidas
Natarajan et al. ⁵⁵	2010	48	47,91	Não dermatófitos	-	-	-	Doentes psoriáticos têm maior probabilidade de infecção por não dermatófitos.
Zisova et al. ⁶⁰	2011	228	62	Dermatófitos	-	-	-	Psoríase ungueal predispõe para onicomicose

Onicomicose em doentes psoriáticos

Existem vários estudos realizados acerca da prevalência de onicomicose em doentes com psoríase que tentam analisar se há alguma associação entre psoríase ungueal e onicomicose. (Tabela 1)

Salomon *et al.*⁴⁷ realizaram um estudo na Polónia constituído por 106 doentes com psoríase, de idades compreendidas entre 18 e 76 anos, e verificou que 83 (78,3%) destes apresentavam alterações ungueais. Deste último grupo, 15 (18%) foram positivos para onicomicose (10 com atingimento das unhas dos pés, 4 da mão e 1 de ambas). Os agentes mais isolados foram os bolores (37%), seguidos pelos dermatófitos (31,5%) e fungos leveduriformes (31,5%). Os autores concluíram que a prevalência de onicomicose aumentava com a idade, o que pode estar associada ao maior número de co-morbilidades.³⁸ Por outro lado a hipótese da psoríase ungueal poder ser um factor de risco para onicomicose não foi estatisticamente significativa. Este estudo apresenta algumas falhas tais como, a inexistência de um grupo controlo, um espectro muito grande de idades dos doentes e uma alta prevalência de *Trichophyton mentagrophytes var. granulosum* na região geográfica.

Larsen *et al.*⁴⁴ publicaram um estudo caso-controlo de 79 doentes com psoríase e um grupo controlo de 142 pacientes com outras patologias da pele. A prevalência de onicomicose no grupo de doentes foi de 21,5% (17 casos) comparada com 12,7% (18) do grupo controlo. No grupo com psoríase e onicomicose os agentes mais identificados foram as leveduras (12,7%), seguidos dos dermatófitos (10,1%), o que difere da população geral em que os dermatófitos são os agentes mais comuns de onicomicose.^{34,35} Os autores concluíram que a prevalência de dermatófitos e leveduras não é significativamente maior no grupo de doentes com psoríase. A elevada prevalência de dermatófitos no grupo controlo está relacionada com a proveniência geográfica do grupo controlo. O elevado número de alterações ungueais neste estudo pode ser devido ao facto da selecção dos doentes ter sido feita num serviço de internamento onde se observam situações mais graves.

Hamnerius *et al.*⁵⁹ fizeram um estudo com 239 doentes com psoríase e um grupo controlo de 245 pacientes. O estudo tinha como objetivo comparar prevalência de *tinea pedis* e *tinea unguium* em doentes com psoríase e o grupo controlo. A prevalência de *tinea pedis* e *tinea unguium* nos doentes psoriáticos foi 8,8% e 4,6%, respectivamente, comparada com 7,8% e 2,4% no grupo controlo. Os autores dizem não haver diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos

e referem ainda que não há alteração da susceptibilidade em doentes com psoríase.

Kaçar *et al.*⁴⁸ realizaram um estudo com o objectivo de investigar a frequência de casos de onicomicose e agentes etiológicos em doentes com psoríase. Fizeram parte do estudo 168 doentes com psoríase dos quais 22 (13,1%) apresentavam onicomicose, e um grupo controlo de 164 pacientes sem psoríase em que 13 (7,9%) tinham onicomicose. A onicomicose subungueal distal e lateral foi a única forma de manifestação em ambos os grupos. Os agentes etiológicos mais frequentes no grupo psoriático e no grupo controlo foram os dermatófitos (*T. rubrum*) e os bolores, respectivamente. A conclusão destes autores foi que a psoríase ungueal é um factor de risco para tinea ungueal, e por outro lado dizem que o rápido *turnover* típico das unhas psoriáticas não protege contra onicomicose.

Leibovici *et al.*⁵¹ num estudo caso controlo com 113 doentes com psoríase e 102 controlos verificaram uma prevalência de onicomicose de 54 casos (47,6%) e de 29 casos (28,4%), respectivamente. Os agentes mais frequentes foram os dermatófitos nos dois grupos (37,2%; 26,4%). A percentagem de bolores foi maior no grupo de doentes com psoríase (5,2%) visto ter sido nula no grupo controlo. Este estudo favorece a hipótese da maior probabilidade de onicomicose nos doentes com psoríase ungueal.

Shemer *et al.*⁴⁹ verificaram uma prevalência de 34,3% de onicomicoses em 67 doentes com psoríase e alterações ungueais, onde o agente mais prevalente foi o dermatófito *T. rubrum*.

Natarajan *et al.*⁴⁵ em 2010 publicaram um estudo descritivo de 72 doentes com psoríase dos quais 48 (66,66%) apresentavam atingimento ungueal e destes 23 (47,91%) tinham onicomicose. As lesões mais frequentes foram a onicólise (44,79%), hiperqueratose subungueal (32,91%) e picotado da lâmina ungueal (29,06%). A onicólise era mais frequente quando havia atingimento das unhas do pé enquanto o picotado era mais comum nas unhas da mão. Os únicos agentes isolados foram bolores e fungos leveduriformes. Não foi possível concluir que a psoríase ungueal é um fator de risco para onicomicose, mas refere que as unhas psoriáticas têm maior susceptibilidade para invasão secundária por não dermatófitos e fungos leveduriformes.

Zisova *et al.*⁶⁰ realizaram um estudo multicêntrico com 228 doentes com psoríase, dos quais 62% apresentavam onicomicose. Os agentes mais isolados foram os dermatófitos (67%) seguidos das leveduras (24%). Os autores defendem a hipótese de que a psoríase ungueal predispõe para onicomicose.

Artigo de Revisão

CONCLUSÕES

Como podemos verificar, pelo que foi referido anteriormente, existem ainda várias controvérsias relativamente à psoríase ungueal poder ser considerada um factor de risco para onicomicose. A maioria dos autores^{44,47,59,60} diz não existirem diferenças significativas entre a prevalência de onicomicose nos doentes com psoríase ungueal e a população geral. Por outro lado, referem que nos doentes com psoríase os agentes mais frequentemente isolados são bolores e leveduras, o que difere da população geral onde os agentes mais frequentes são dermatófitos como o *T. rubrum*.³⁴⁻³⁷ O facto da psoríase ungueal causar destruição de uma barreira física, aumenta a predisposição para infecção por não dermatófitos,^{52,53} o que está de acordo com a maioria dos autores.

Após a análise dos vários estudos anteriormente referidos verificamos que em todos existiam algumas falhas na sua elaboração:

- 1) Amostra reduzida;
- 2) Inexistência de grupo controlo em alguns estudos;
- 3) Dos estudos que apresentavam grupo controlo havia uma disparidade nas amostras a nível de idade, género e co-morbilidades;
- 4) Nalguns estudos não está claro como foi efectuado o isolamento dos agentes não dermatófitos para assim poderem ser considerados agentes patogénicos;
- 5) A selecção de doentes foi, por vezes, efectuada em áreas com elevada prevalência de determinados agentes etiológicos.

Como sabemos a distinção entre onicomicose e psoríase ungueal é difícil sob o ponto de vista clínico, portanto não podemos excluir a existência de onicomicose em doentes com psoríase ungueal, o que coloca problemas relativamente ao tratamento. Apesar de não haver certezas de que a psoríase ungueal é um factor de risco para onicomicose, devemos ter sempre presente, estas duas patologias quando nos deparamos com alterações ungueais. Em caso de dúvida recomenda-se o exame micológico, principalmente quando a probabilidade de infecção fúngica é alta.^{34,36,61}

No que se refere ao tratamento destas duas patologias, não existe qualquer informação de que o tratamento da psoríase seja útil para a onicomicose e vice-versa. O tratamento da psoríase ungueal, com corticosteróides, pode até aumentar a probabilidade de uma infecção por fungos,⁵⁶ o que torna ainda mais importante o diagnóstico diferencial destas patologias.

BIBLIOGRAFIA

1. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: A population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60(3):394-401.
2. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol*. 2005; 141(12):1537-41.
3. Alsufyani MA, Golant AK, Lebwohl M. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatol Ther*. 2010; 23(2):137-43.
4. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006; 298(7):321-8.
5. Shapiro J, Cohen AD, David M, Hodak E, Chodik G, Viner A, et al. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56(4):629-34.
6. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*. 2005; 125(1):61-7.
7. Ma C, Schupp CW, Armstrong EJ, Armstrong AW. Psoriasis and dyslipidemia: a population-based study analyzing the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28(8):1109-12.
8. Dreier J, Weitzman D, Davidovici B, Shapiro J, Cohen AD. Psoriasis and dyslipidaemia: a population-based study. *Acta Derm Venereol*. 2008; 88(6):561-5.
9. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007; 157(1):68-73.
10. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2(2):e000062.
11. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2013; 149(1):84-91.

Artigo de Revisão

12. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68(4):654-62.
13. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens.* 2013;31(3):433-42.
14. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes.* 2012; 2:e54.
15. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest.* 2004; 113(12):1664-75.
16. Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007; 25(6):616-24.
17. Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest.* 1994; 94(1):202-9.
18. Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ, de Waal Malefyt R, Kastelein RA, et al. IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev.* 2004; 202:96-105.
19. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009; 361(5):496-509.
20. Koga C, Kabashima K, Shiraiishi N, Kobayashi M, Tokura Y. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2008; 128(11):2625-30.
21. Nograles KE, Zaba LC, Shemer A, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Kikuchi T, et al. IL-22-producing "T22" T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123(6):1244-52.e2.
22. Schön MP, Boehncke W-H. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2005;352(18):1899-912.
23. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):510-8.
24. Tan EST, Chong W-S, Tey HL. Nail psoriasis: A review. *Am J Clin Dermatol.* 2012; 13(6):375-88.
25. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009; 61(2):233-9.
26. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64 Suppl 2:ii18-23; discussion ii24-5.
27. Globe D, Bayliss MS, Harrison DJ. The impact of itch symptoms in psoriasis: results from physician interviews and patient focus groups. *Health Qual Life Outcomes.* 2009; 7:62.
28. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57(1):1-27.
29. Rigopoulos D, Gregoriou S, Daniel, III CR, Belyayeva H, Larios G, Verra P, et al. Treatment of nail psoriasis with a two-compound formulation of calcipotriol plus betamethasone dipropionate ointment. *Dermatology.* 2009; 218(4):338-41.
30. Tzung T-Y, Chen C-Y, Yang C-Y, Lo P-Y, Chen Y-H. Calcipotriol used as monotherapy or combination therapy with betamethasone dipropionate in the treatment of nail psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2008; 88(3):279-80.
31. Langley RG, Saurat JH, Reich K, Nail Psoriasis Delphi Expert Panel. Recommendations for the treatment of nail psoriasis in patients with moderate to severe psoriasis: a dermatology expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26(3):373-81.
32. Rich P, Griffiths CEM, Reich K, Nestle FO, Scher RK, Li S, et al. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58(2):224-31.
33. Marques Pinto G, Filipe P. Guidelines for high-quality use of biologic therapies in adults with plaque psoriasis. *Acta Médica Port.* 2012; 25(2):125-41.
34. Welsh O, Vera-Cabrera L, Welsh E. Onychomycosis. *Clin Dermatol.* 2010; 28(2):151-9.
35. Baran R. The burden of nail psoriasis: an introduction. *Dermatol.* 2010;221 Suppl 1:1-5.
36. Relloso S, Arechavala A, Guelfand L, Maldonado I, Walker L, Agorio I, et al. Onicomicosis: estudio multicéntrico clínico, epidemiológico y micológico. *Rev Iberoam Micol.* 2012; 29(3):157-63.
37. Foster KW, Ghannoum MA, Elewski BE. Epidemiologic surveillance of cutaneous fungal infection in the United States from 1999 to 2002. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50(5):748-52.
38. Kashyap B, Bhalla P, Kaur R. Onychomycosis - epidemiology, diagnosis and management. *Indian J Med Microbiol.* 2008; 26(2):108.

Artigo de Revisão

39. Lopes V, Velho G, Amorim ML, Cardoso ML, Massa A, Amorim JM. Three years incidence of dermatophytes in a hospital in Porto (Portugal). *Rev Iberoam Micol.* 2002; 19(4):201-3.
40. Burzykowski T, Molenberghs G, Abeck D, Haneke E, Hay R, Katsambas A, et al. High prevalence of foot diseases in Europe: results of the Achilles Project. *Mycoses.* 2003; 46(11-12):496-505.
41. Dias N, Santos C, Portela M, Lima N. Toenail onychomycosis in a Portuguese geriatric population. *Mycopathologia.* 2011; 172(1):55-61.
42. Tosti A, Hay R, Arenas-Guzmán R. Patients at risk of onychomycosis--risk factor identification and active prevention. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19 Suppl 1:13-6.
43. Hay RJ, Baran R. Onychomycosis: a proposed revision of the clinical classification. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65(6):1219-27.
44. Larsen GK, Haedersdal M, Svejgaard EL. The prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis and other skin diseases. *Acta Derm Venereol.* 2003; 83(3):206-9.
45. Natarajan V, Nath AK, Thappa DM, Singh R, Verma SK. Coexistence of onychomycosis in psoriatic nails: a descriptive study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(6):723.
46. Sánchez-Regaña ML, Videla S, Villoria J, Domingo H, Macaya A, Ortiz E, et al. Prevalence of fungal involvement in a series of patients with nail psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2008; 33(2):194-5.
47. Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz A. Are psoriatic nails predisposed to fungal infection. *Korean J Med Mycol.* 2003; 8:43-7.
48. Kaçar N, Ergin S, Ergin C, Erdogan BS, Kaleli I. The prevalence, aetiological agents and therapy of onychomycosis in patients with psoriasis: a prospective controlled trial. *Clin Exp Dermatol.* 2007; 32(1):1-5.
49. Shemer A, Trau H, Davidovici B, Grunwald MH, Amichai B. Onychomycosis in psoriatic patients - rationalization of systemic treatment. *Mycoses.* 2010; 53(4):340-3.
50. Klaassen KMG, Dulak MG, van de Kerkhof PCM, Pasch MC. The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28(5):533-41.
51. Leibovici V, Hershko K, Ingber A, Westerman M, Leviatan-Strauss N, Hochberg M. Increased Prevalence of Onychomycosis among Psoriatic Patients in Israel. *Acta Derm Venereol.* 2008; 88(1):31-3.
52. Elewski BE. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Microbiol Rev.* 1998; 11(3):415-29.
53. Reich K. Approach to managing patients with nail psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23 Suppl 1:15-21.
54. Klaassen KMG, van de Kerkhof PCM, Pasch MC. Nail psoriasis: a questionnaire-based survey. *Br J Dermatol.* 2013; 169(2):314-9.
55. McGonagle D, Palmou Fontana N, Tan AL, Benjamin M. Nailing down the genetic and immunological basis for psoriatic disease. *Dermatol Basel Switz.* 2010; 221 Suppl 1:15-22.
56. Kovich OI, Soldano AC. Clinical pathologic correlations for diagnosis and treatment of nail disorders. *Dermatol Ther.* 2007; 20(1):11-6.
57. Gupta AK, Ryder JE, Summerbell RC. Onychomycosis: classification and diagnosis. *J Drugs Dermatol.* 2004; 3(1):51-6.
58. Hay R. Literature review. Onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19 Suppl 1:1-7.
59. Hamnerius N, Berglund J, Faergemann J. Pedal dermatophyte infection in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2004; 150(6):1125-8.
60. Zisova L, Valtchev V, Sotiriou E, Gospodinov D, Maateev G. Onychomycosis in patients with psoriasis--a multicentre study. *Mycoses.* 2012; 55(2):143-7.
61. Degreef H. Clinical forms of dermatophytosis (ringworm infection). *Mycopathologia.* 2008; 166(5-6):257-65.

ONICOMICOSE EM DOENTES COM PSORÍASE – UMA ENTIDADE SUBESTIMADA?

Ana Brasileiro¹, Célia Galhardas², Ana Fidalgo³, Margarida Apetato⁴

¹Interna do Internato Complementar de Dermatovenereologia/Resident of Dermatology and Venereology

²Técnica de Diagnóstico e Terapêutica/Therapy and Diagnosis Thechnologist

³Assistente Hospitalar do Serviço de Dermatovenereologia/Consultant of Dermatology and Venereology

⁴Chefe de Serviço de Dermatovenereologia/Consultant Chief of Dermatology and Venereology and Head of the Department

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

RESUMO – Introdução: As alterações ungueais em doentes com psoríase podem decorrer ou agravar-se mediante infecção fúngica, cujo risco se poderá encontrar aumentado decorrente de terapêuticas imunossupressoras e alterações estruturais do prato ungueal. A prevalência de onicomicose em psoriáticos é ainda alvo de controvérsia na literatura. O objetivo deste estudo é determinar a prevalência de onicomicose em doentes com psoríase e alterações ungueais observados em consulta externa no decorrer de um ano. **Material e Métodos:** Estudo prospetivo observacional realizado através da recolha de dados clínicos e colheita de escamas ungueais para exame micológico direto a fresco e cultura. Os dados obtidos foram tratados com os programas Excel e R. **Resultados:** Dos 47 doentes incluídos, 33 eram do sexo masculino. A média etária foi 55 anos. Vinte e sete doentes (55%) tinham alterações ungueais nas mãos, com NAPI médio de 3.5. Foi isolada *Candida albicans* em 6 culturas (22%). Das alterações estudadas, ponteados e linhas longitudinais correlacionaram-se significativamente com cultura negativa ($p < 0.05$). Observaram-se alterações ungueais nos pés em 44 doentes (94%), com NAPI médio de 3.7. A cultura foi positiva em 11 exames (25%), 7 das quais com isolamento de dermatófito. Não houve correlação estatisticamente significativa entre as alterações ungueais e o resultado da cultura. **Conclusão:** Na população estudada observou-se uma prevalência superior de onicomicose em relação à população em geral. Ponteados e linhas longitudinais foram preditores negativos de onicomicose das mãos.

PALAVRAS-CHAVE – Doenças da unha; Onicomicose; Psoríase, complicações.

ONYCHOMYCOSIS IN PSORIATIC PATIENTS – AN UNDERESTIMATE FINDING?

ABSTRACT – Introduction: Ungueal changes in psoriatic patients might occur or worsen due to mycotic infections, which are more likely to happen in the setting of immunosuppressive therapies and nail plate changes. There is still controversy about the prevalence of onychomycosis in psoriatic patients in the literature. The aim of this observational prospective study is to access the prevalence of ungueal mycotic infection in psoriatic patients with nail changes during one-year period. **Materials & Methods:** Relevant clinical data and samples of affected nails were collected. The biological material was subject to direct mycological exam and culture. Statistical analysis was performed with Excel and R software. **Results:** Of the 47 patients included, 33 were male. Mean age was 55 years. Twenty-seven patients (55%) had fingernail changes, with mean NAPI 3.5. *Candida albicans* was isolated in 6 cultures (22%). Among the studied nail changes, pitting and longitudinal lines correlated with negative culture ($p < 0.05$). Toenail changes were found in 44 patients (94%), with mean NAPI 3.7. Culture was positive in 11 exams (25%), in seven of which were found dermatophytes. There was no statistical correlation between toenail changes and culture. **Conclusions:** In our psoriatic popu-

Artigo Original

lation, onychomycosis was more prevalent than the reported data for non-psoriatic population. Pitting and longitudinal lines were negative predictors of fingernail onychomycosis.

KEY WORDS – Nail diseases; Onychomycosis; Psoriasis, complications.

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.

Aprovação Ética/Ethics Approval: Estudo de acordo com as Recomendações de Helsínquia e aprovado pela Comissão de Ética Hospitalar; *Study in accordance with the amended Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee.*

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

Recebido/Received - Março/March 2015; Aceite/Accepted – Abril/April 2015

Correspondência:

Dr.^ª Ana Brasileiro

Alameda S. António dos Capuchos

1169-050 – Lisboa, Portugal

Tel.: +351213136300

Fax +351213562208

Email: afmbrasileiro@gmail.com

INTRODUÇÃO

As alterações ungueais têm uma prevalência de 20-50%¹ em indivíduos com psoríase, com maior expressão naqueles com envolvimento articular (75-86%).² A sua visibilidade e a interferência com as actividades diárias pode levar à diminuição da qualidade de vida dos doentes.²

A psoríase ungueal apresenta grande variabilidade clínica, compreendendo diversas alterações, que traduzem envolvimento da matriz ou do leito. As alterações mais frequentes encontram-se sumarizadas na Tabela 1.^{1,3,4}

Um dos seus principais diagnósticos diferenciais é a onicomicose, a doença ungueal mais comum,⁵ com prevalência estimada (Europa e América do Norte), de 4.3% na comunidade e de 8,9% em estudos hospitalares.⁶ A onicomicose é uma infecção fúngica do prato ungueal. Os dermatófitos, responsáveis por 65% dos casos, são os agentes mais frequentemente implicados, nomeadamente *Trichophyton rubrum* e *T. mentagrophytes*.¹ A infecção por leveduras, mais frequente nas unhas das mãos, representa cerca de 21% dos casos, sendo *Candida albicans* a espécie mais frequentemente isolada.¹ Os fungos filamentosos não dermatófitos foram isolados em cerca de 13%.⁶

A onicomicose é mais frequente no sexo masculino e nas unhas dos pés.⁶ Outros factores predisponentes incluem idade avançada, trauma ungueal repetido, diabetes mellitus e outras doenças com imunodeficiência associada, doença vascular periférica, atividade/profissional lúdica com risco de exposição a fungos, ou alterações da estrutura da unha.^{1,4,7}

É ainda alvo de controvérsia se a psoríase poderá ser também um factor predisponente para onicomicose.

Por outro lado, importa também considerar que a terapêutica imunossupressora frequentemente utilizada nas formas moderadas a graves da doença – ciclosporina A (CyA), metotrexato (MTX), fármacos biológicos – bem como os tópicos ungueais com corticóides⁵ podem diminuir a resposta imunológica e consequentemente facilitar a infecção fúngica. Num estudo realizado em doentes com psoríase sob agentes biotecnológicos, verificou-se onicomicose em 33% (33/100) dos doentes sob infliximab, em cerca de 15% (17/110) nos sob etanercept e em aproximadamente 13% (14/105) nos tratados com adalimumab.⁸ De referir que o MTX diminui a velocidade de crescimento ungueal, o que poderá também facilitar a infecção.⁹

No que respeita aos agentes etiopatogénicos, existe ainda controvérsia na literatura se poderá haver diferença entre os doentes com psoríase e a população

Tabela 1 - Alterações ungueais mais frequentes no contexto de envolvimento por psoríase.

TIPO DE ALTERAÇÃO UNGUEAL	DESCRIÇÃO
Ponteado	Uma das manifestações de psoríase ungueal mais comum. É mais frequente nas unhas das mãos. Reflete o envolvimento da porção proximal da matriz ungueal, onde as células paraqueratóticas se agrupam e se fixam ao prato ungueal, perdendo depois a coesão com o prato ungueal enquanto a unha cresce, o que causa defeito nas camadas superficiais da unha. ¹
Hiperqueratose subungueal	Resulta da proliferação excessiva de queratinócitos sob o prato ungueal e da acumulação de células queratóticas que perderam a sua coesão. ¹
Mancha de óleo	Manchas castanho avermelhado que são visíveis através do prato ungueal, e que se pensa que resulte da acumulação de neutrófilos. ¹
Mancha salmão	São mais rosadas e são causadas por hiperqueratose do leito ungueal e alteração da vascularização. ¹
Onicorréxis	Fragilidade ungueal com linhas ou fissuras longitudinais. ^{1,3,4}
Hemorragias em estilhaço	Extravasamento hemático a nível dos capilares do leito ungueal. ¹
Cor amarela-esverdeada	Acumulação de glicoproteínas do sangue sob o prato ungueal. ¹
Leuconíquia	Resulta da queratinização anómala dos queratinócitos da matriz distal, com persistência de células paraqueratóticas no prato ungueal. Estas células não são transparentes e reflectem a luz, o que justifica o aspecto branco opaco. ³
Onicólise	É geralmente precedida de hiperqueratose subungueal, e inicia-se a nível distal e lateral. A existência de uma banda amarelada na zona de transição é muito característica. ¹
Linhas longitudinais	Envolvimento da matriz resulta no espessamento irregular da unha no sentido longitudinal. ¹
Linhas transversas (linhas de Beau)	Depressões transversais do prato ungueal, causadas pela disfunção temporária da matriz. ¹

em geral. Alguns autores^{7,10,12,13} isolaram mais frequentemente leveduras e/ou fungos filamentosos não dermatófito em psoriáticos, dados que foram contrariados noutros estudos, em que os dermatófitos foram os agentes mais frequentemente implicados.¹⁴⁻¹⁷ Importa clarificar esta questão, não só pelo seu impacto em termos terapêuticos,⁵ mas também em termos de interpretação dos resultados laboratoriais, já que determinados micro-organismos que habitualmente são considerados não patogénicos poderão eventualmente sê-lo em certas circunstâncias.

O presente estudo teve como objectivo descrever e quantificar as alterações ungueais em doentes com psoríase e suspeição clínica de onicomiose, determinar a prevalência de onicomiose confirmada por exame micológico e os agentes etiológicos isolados e correlacionar as alterações ungueais encontradas com o resultado do exame micológico.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo prospectivo com a duração de 12 meses, correspondendo ao período de Junho 2012 a Maio 2013. Foram incluídos os doentes com

diagnóstico de psoríase e alterações ungueais observados em consulta externa do Serviço de Dermatologia do Hospital Santo António dos Capuchos durante o período referido. Os doentes medicados com antifúngico sistémico ou tópico ungueal nos 3 meses anteriores foram excluídos.

O estudo foi efectuado de acordo com as Recomendações de Helsínquia e foi aprovado pela Comissão de Ética Hospitalar.

Para cada doente incluído, foram recolhidos os dados demográficos e clínicos relevantes. As alterações ungueais foram registadas e avaliadas quantitativamente através do NAPSÍ simplificado, no qual é avaliada a unha pior quanto à presença de alterações da matriz ou do leito ungueal e o número de quadrantes afectados por cada tipo de alteração, numa escala numérica de 0 a 8.¹⁸

Foi efectuada colheita de escamas ungueais para exame direto a fresco com solução de hidróxido de potássio a 40% e realizada cultura no meio *BD Mycosel Agar*[®], que foi incubada em estufa a 24°C durante 3 semanas. Nos casos em que não se verificou crescimento de colónias, a cultura foi repetida da mesma forma.

Os dermatófitos foram identificados através de observação macroscópica e microscópica das colónias e da

Artigo Original

realização de subculturas para meios nutritivos quando necessário. No que respeita às leveduras, a identificação foi realizada através da cultura em meio cromogénico Candida ID2® (para *Candida albicans*) e do sistema ID32C® (restantes espécies do género *Candida*).

Os dados obtidos foram analisados nos softwares Excel® e R,19 através de métodos de estatística descritiva, teste t de Student e teste de Kolmogorov-Smirnov.

RESULTADOS

Foram incluídos 47 doentes, com média etária de 57,5 anos, variando entre os 13 e os 86 anos. Catorze (30%) eram do sexo feminino e 33 (70%) do sexo masculino.

A maioria dos doentes (43; 92%) tinha diagnóstico de psoríase em placas. Três (6%) apresentavam psoríase pustulosa e 1 doente apenas psoríase ungueal.

O tempo médio desde o diagnóstico de psoríase foi de 14,4 anos. Foi documentado envolvimento articular em 7 doentes (15%).

A terapêutica relevante de cada doente encontra-se esquematizada na Fig.1.

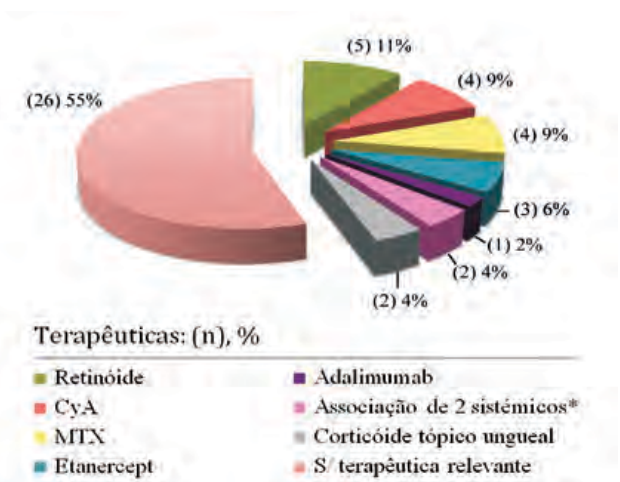


Fig 1 - Terapêutica sistémica ou ungueal tópica à data da realização de exame micológico.
*um doente sob etanercept e retinóide e outro sob CyA e retinóide

De referir que 31 doentes (66%) não se encontram sob terapêutica sistémica imunossupressora ou corticoterapia tópica ungueal (26 sem qualquer terapêutica sistémica e 5 sob retinóide em monoterapia).

Quanto aos antecedentes pessoais, a referir 5 doentes (11%) com diagnóstico de insuficiência venosa, 3



Fig 2 - Frequência de cada alteração ungueal observada a nível das mãos (n=27).

(6%) com diabetes *mellitus* (DM), 1 com insuficiência arterial e outro com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Foi apurado risco ocupacional ou lúdico de exposição a fungos em 7 doentes (15%). Cinco doentes (11%) tinham antecedentes pessoais de onicomicose, todos há mais de 12 meses, com realização tratamento e documentação da cura em todos eles.

Foi realizado exame micológico das unhas das mãos em 27 doentes, sendo a média do NAPSI simplificado de 3.5 (variando entre 2 e 8). A Fig. 2, representa a frequência de cada alteração ungueal objectivada:

O exame direto foi positivo para levedura em 4 doentes (15%), e a cultura em 6 (22%), com isolamento de *Candida albicans* em todos eles.

Relativamente às alterações ungueais encontradas, de referir que o ponteado e as linhas longitudinais se correlacionaram significativamente com cultura



Fig 3 - Frequência de cada alteração ungueal observada a nível dos pés (n=44).

negativa ($p < 0.05$). Não foi encontrada correlação estatisticamente significativa entre o resultado da cultura e as restantes alterações ungueais ou o valor de NAPSI.

No que concerne às unhas dos pés, foi efectuado exame micológico em 44 doentes. A média do NAPSI simplificado foi de 3.7 (1-8). A frequência de cada alteração ungueal encontra-se representada na Fig. 3.

O exame direto foi positivo para dermatófito em 3 doentes (7%) e a cultura foi positiva em 11 (25%), cujos resultados se encontram representados na Tabela 2.

Tabela 2 - Agentes isolados nas cultura positivas referentes às unhas dos pés (n=11).

DERMATÓFITOS:	7 (63.6%)
<i>Trichophyton rubrum</i>	5 (45.5%)
<i>T. mentagrophytes</i>	2 (18.2%)
Leveduras:	4 (36.4%)
<i>Candida albicans</i>	2 (18.2%)
<i>C. guilliermondii</i>	1 (9.1%)
<i>Candida spp.</i>	1 (9.1%)

Não foi encontrada correlação significativa entre o valor de NAPSI ou qualquer das alterações ungueais a nível dos pés e o resultado da cultura ($p > 0.05$).

Quanto às restantes variáveis estudadas, de referir que não foi identificado nenhum caso de onicomicose em relação com risco ocupacional ou lúdico de exposição a fungos. A presença de outra doença concomitante predisponente para onicomicose (DM, VIH, insuficiência arterial ou venosa) também não se correlacionou com o resultado da cultura.

Verificou-se que 3 dos 6 doentes em que foram isoladas leveduras nas mãos se encontravam sob terapêutica imunossupressora, nomeadamente 2 sob etanercept e 1 sob MTX. Quanto às unhas dos pés, dos 11 doentes com cultura positiva, 5 encontravam-se medicados com imunossupressor - 2 sob CyA (com isolamento de *C. albicans* e *C. guilliermondii*), 1 sob MTX, 1 sob adalimumab e outro sobre etanercept (isolado *T. rubrum* em todos). Contudo, não se verificou relação estatisticamente significativa entre o uso de qualquer terapêutica imunossupressora e a presença de onicomicose.

Não se objectivou igualmente correlação significativa entre o valor do NAPSI simplificado e o resultado da cultura.

Dos 5 doentes com onicomicose prévia, 3 (60%) tiveram cultura positiva, 2 deles para *T. rubrum* e 1 para

C. guilliermondii. Em nenhum se isolou o mesmo agente que no episódio prévio.

Dois doentes tiveram cultura positiva nas mãos e nos pés, porém em ambos foi isolada *C. albicans* nas unhas das mãos, enquanto nas unhas dos pés foram isolados *T. mentagrophytes* e *Candida spp*, respectivamente.

DISCUSSÃO

No presente estudo, num total de 47 doentes avaliados, 15 (34%) tiveram algum exame micológico ungueal positivo. Quando comparando com os dados epidemiológicos de onicomicose na Europa e América do Norte, a prevalência obtida parece estar bastante acima do expectável (8,9% em estudos hospitalares), o que está de acordo com a evidência mais recente disponível na literatura. Numa revisão sistemática publicada em 2014, a prevalência média de onicomicose em indivíduos com psoríase foi de 18% e de 9.1% na população controlo.⁵

O facto de se ter constatado onicomicose recorrente em 3 dos 47 doentes estudados, bem como de se ter verificado infecção por agentes diferentes nas unhas das mãos e dos pés em 2 doentes, poderá levantar a hipótese das alterações estruturais decorrentes da psoríase aumentarem o risco de onicomicose. Tal ocorre por comprometimento da função barreira conferida pela ortoqueratose compacta do prato ungueal,^{2,5} pelo que poderão predispor a colonização ou sobreinfecção fúngica.^{1,10,14} Também as alterações dos capilares inerentes à doença, ao diminuírem a vascularização do hiponíquio, podem diminuir a capacidade de defesa contra microorganismos.⁵

Quanto ao agente etiopatogénico, nos doentes incluídos no presente estudo foram isoladas leveduras em 10 culturas (*C. albicans* em 8, *C. guilliermondii* e *Candida spp* em 1 cada) e dermatófitos em 7, nomeadamente *T. rubrum* em 5 casos e *T. mentagrophytes* em 2. Assim, na população estudada, as leveduras foram no global os agentes etiológicos mais frequentemente implicados. Esta predominância foi mais evidente a nível das mãos (6 em 27 exames, quando comparado com 4 em 44 exames nos pés), prevalecendo nos pés a infecção por dermatófito, *T. rubrum* na maioria dos casos (45,5% das culturas positivas nos pés).

Várias teorias têm sido formuladas pelos autores que hipotetizaram ou verificaram uma maior prevalência de leveduras em doentes com psoríase,

Artigo Original

nomeadamente a acumulação subungueal de material glicoproteico, que inibe os dermatófitos mas não as leveduras,⁵ o aumento da renovação queratínica, que é um factor protetor sobretudo da infecção por dermatófitos⁵ ou o facto de a hiperqueratose subungueal e onicolise facilitarem a invasão por leveduras.^{10,13,20} Contudo, importa ter em conta que as leveduras são mais frequentemente isoladas nas unhas das mãos do que nos pés, pelo que os estudos que apresentarem elevado número de amostras recolhidas a nível das mãos terão uma propensão maior para predomínio de leveduras.⁵ A heterogeneidade dos estudos disponíveis quanto aos critérios de inclusão e à avaliação de unhas das mãos, dos pés ou ambos dificulta a sua comparação direta e análise conjunta. Por outro lado, perante o isolamento de levedura, poderá ser difícil distinguir entre infecção e colonização do prato ungueal estruturalmente alterado, pelo que a interpretação do resultado do exame micológico deve ser sempre integrada no contexto clínico e repetida quando pertinente. Foi sugerido por Szepietowski e colaboradores que o isolamento repetido de leveduras na ausência de outros agentes patogénicos poderá indicar invasão ungueal.¹

As alterações decorrentes de psoríase são por vezes semelhantes às da onicomiose, pelo que é difícil a sua distinção com base na clínica. Por outro lado, a infecção pode induzir ou agravar as alterações ungueais pré-existentes através do fenómeno de kobner.^{10,14} Nestes casos, é necessário realizar exame micológico para confirmar ou excluir infecção fúngica coexistente.¹⁴ Esta avaliação poderá ser complementada por exame histopatológico de fragmento ungueal obtido através de *clipping*, o qual apresenta maior sensibilidade e valor preditivo negativo.²¹

Contudo, os resultados nem sempre se obtêm em tempo útil, pelo que importa conhecer as alterações ungueais que mais frequentemente se associam a cada uma das doenças.

As alterações ungueais mais frequentemente encontradas nos doentes estudados foram, a nível das mãos, onicolise (objectivada em 24 de 27 doentes, 89%), ponteado (12/27, 44%) e hiperqueratose subungueal (10/27, 33%) (Fig. 2). No que concerne às alterações ungueais nos pés, as mais frequentes foram hiperqueratose subungueal (34/44, 77%), onicolise (24/44, 55%) e onicogribose (11/44, 25%).

Estas observações diferem daquelas de Salomon e colaboradores, que encontraram mais frequentemente a nível das mãos a presença de ponteado, linhas longitudinais e mancha de óleo. Por outro lado,

nos pés, as alterações mais frequentemente descritas por aqueles autores foram hiperqueratose subungueal, onicorrexis e discromia.⁴

A reduzida dimensão da amostra, a utilização de terapêutica anti-psoriática tópica ungueal ou imunossupressor sistémico em cerca de um terço dos nossos doentes e a ausência de população controlo são limitações deste estudo.

CONCLUSÃO

Na população de doentes com psoríase estudada verificou-se uma elevada prevalência onicomiose, quer nas mãos quer nos pés (22 e 25%, respectivamente).

Quanto às alterações morfológicas, apenas o ponteado e as linhas longitudinais se correlacionaram negativamente com cultura positiva, podendo constituir preditores negativos de onicomiose das mãos. Assim, verificou-se uma fraca correlação clínico-laboratorial, quer por não ter sido possível identificar alterações ungueais específicas sugestivas de infecção fúngica, quer por não ser possível correlacionar o resultado da cultura com a gravidade de atingimento ungueal quantificada através do NAPSI, tal como previamente reportado na literatura.^{13,20}

Desta forma, conclui-se que é necessária a realização de exame micológico para uma adequada avaliação de alterações ungueais em doentes com psoríase, uma vez que as duas entidades, principalmente a nível dos pés, são clinicamente indistinguíveis. O tratamento adequado deve ser instituído sempre que é demonstrada onicomiose concomitante em doentes com psoríase, já que ambas as condições têm efeito sinérgico negativo.²⁰

REFERÊNCIAS

1. Szepietowski JC, Salomon J. Do fungi play a role in psoriatic nails? *Mycoses*. 2007;50:437-42.
2. Zisova L, Valtchev V, Sotiriou E, Gospodinov D, Maateev G. Onychomycosis in patients with psoriasis - a multicentre study. *Mycoses*. 2012;55:143-7.
3. Piraccini B. Nail Disorders - A practical guide to diagnosis and management. Berlin: Springer; 2014.
4. Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: A prospective clinical study. *J Cutan Med Surg*. 2003; 7:317-21.
5. Klaassen KM, Dulak MG, van de Kerkhof PC, Pasch MC. The prevalence of onychomycosis in psoriatic

Artigo Original

- patients: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:533-41.
6. Sigurgeirsson B, Baran R. The prevalence of onychomycosis in the global population - A literature study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015; 95:45-50.
 7. Leibovici V, Hershko K, Ingber A, Westerman M, Leviatan-Strauss N, Hochberg M. Increased prevalence of onychomycosis among psoriatic patients in Israel. *Acta Derm Venereol*. 2008; 88:31-3.
 8. Kaçar N, Ergin S, Ergin Ç, Erdogan BS, Kaleli I. The prevalence, aetiological agents and therapy of onychomycosis in patients with psoriasis: A prospective controlled trial. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32:1-5.
 9. Larsen GK, Haedersdal M, Svejgaard EL. The prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis and other skin diseases. *Acta Derm Venereol*. 2003; 83(3):206-9.
 10. Al-Mutairi N, Nour T, Al-Rqobah D. Onychomycosis in patients of nail psoriasis on biologic therapy: a randomized, prospective open label study comparing Etanercept, Infliximab and Adalimumab. *Expert Opin Biol Ther*. 2013; 13:625-9.
 11. Shemer A, Trau H, Davidovici B, Grunwald MH, Amichai B. Onychomycosis in psoriatic patients - Rationalization of systemic treatment. *Mycoses*. 2010; 53:340-3.
 12. Staberg B, Gammeltoft MP. Onychomycosis in patients with psoriasis. *Acta Derm Venerol*. 1983; 63:436-8.
 13. Stander H, Stander M. Incidence of fungal involvement in nail psoriasis. *Hautarzt*. 2001; 52:418-22.
 14. Natarajan V, Nath AK, Thappa DM, Singh R. Coexistence of onychomycosis in psoriatic nails: A descriptive study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010; 76(6):723.
 15. Gupta AK, Lynde CW, Jain HC, Sibbald RG, Elewski BE, Daniel CR 3rd, et al. A higher prevalence of onychomycosis in psoriatics compared with non-psoriatics: a multicentre study. *Br J Dermatol*. 1997; 136:786-9.
 16. Szepes E. Mykotische onfektionen psoriatischer nagel. *Mykosen*. 1986; 29:82-4.
 17. Pawlaczyk M, Rokowska A, Chmielewska I, Janicka D, Gutowska-Ryters A. Does onychomycosis more frequently affect patients suffering from psoriasis? *Mikol Lek*. 2007; 14:52-55.
 18. Rich P, Scher RK. Nail soriasis Severity Index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49:206-12.
 19. R 2.12.1 GUI 1.35 Leopard build 64-bit (5665), R: A language for statistical computing.
 20. Sánchez-Regaña ML, Videla S, Villoria J, Domingo H, Macaya A, Ortiz E, et al. Prevalence of fungal involvement in a series of patients with nail psoriasis *Clin Exp Dermatol*. 2008; 33:194-5.
 21. Haghani I, Shokohi T, Hajheidari Z, Khalilian A. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *Mycopathologia*. 2013; 175:315-21.



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. **FORMA 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.** Comparticipação no escalão C (37%). Para mais informações deverá contactar o representante do Titular da AIM em Portugal: LEO Farmacéuticos, Lda. (Linha de Informação/Farmacovigilância - Telef: 217110760).

LEO®



RECIDIVA DE MELANOMA APÓS TÉCNICA DO GÂNGLIO SENTINELA NEGATIVA - ESTUDO RETROSPECTIVO

Helena Toda-Brito¹, Teresa Rodrigues², Ermelindo Tavares³, Joana Parente³, César Martins⁴, Luís Ferreira⁵

¹Interna de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia/Dermatology Department, Hospital Distrital de Santarém, Portugal

²Laboratório de Biomatemática, Faculdade de Medicina de Lisboa/Biomathematical Laboratory, Faculty of Medicine of Lisbon, Portugal

³Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia/Dermatology Department, Hospital Distrital de Santarém, Portugal

⁴Assistente Hospitalar Graduado de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia/Dermatology Department, Hospital Distrital de Santarém, Portugal

⁵Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia Geral/Graduated Consultant, General Surgery; Serviço de Cirurgia Geral/General Surgery Department, Hospital Distrital de Santarém, Portugal

RESUMO – Introdução: A técnica do gânglio sentinela constitui uma ferramenta importante para o estadiamento dos doentes com melanoma, permitindo identificar metástases ganglionares regionais ocultas e evitar linfadenectomias desnecessárias. **Objectivo:** Analisar os padrões de recidiva do melanoma em doentes com um resultado negativo na técnica do gânglio sentinela e identificar as características clínicas e histopatológicas potencialmente preditivas de recidiva após técnica do gânglio sentinela negativa. **Material e métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo em doentes com melanoma cutâneo submetidos a técnica do gânglio sentinela no Serviço de Dermatologia do Hospital Distrital de Santarém, entre 2005 e 2011. **Resultados:** Foram avaliados 96 doentes submetidos a técnica do gânglio sentinela. Destes, 29 doentes obtiveram resultado positivo, 66 tiveram resultado negativo e um doente obteve resultado inconclusivo. Dos 66 doentes com técnica do gânglio sentinela negativa, 11 (16,7% do total de resultados negativos) desenvolveram recidiva do melanoma aos 21,7 meses de mediana de seguimento (intervalo, 8-51 meses). Comparativamente ao grupo de doentes sem recidiva, estes doentes tinham idade mais avançada ao diagnóstico (média de idade de 71,8 vs 62,9 anos; $p=0,021$), eram predominantemente do sexo masculino (54,5% vs 29,1%; $p=0,159$) e apresentavam lesões primárias mais espessas (espessura mediana de 2,92 vs 1,80 mm; $p=0,087$), mais frequentemente ulceradas (63,6% vs 38,1%; $p=0,177$) e com invasão vascular/perineural (40% vs 13%; $p=0,207$). O melanoma nodular foi a variante clínica mais prevalente neste grupo (54,5%), enquanto no grupo sem recidiva predominou o tipo extensão superficial (50,9%). **Conclusões:** Globalmente, a recidiva de melanoma após um resultado negativo na técnica do gânglio sentinela (16,7%) foi semelhante à dos estudos previamente publicados. Identificámos como possíveis factores preditivos de recidiva, apesar de um resultado negativo na técnica do gânglio sentinela: idade mais avançada no diagnóstico, sexo masculino, espessura de Breslow superior, presença de ulceração, presença de invasão vascular/perineural e variante nodular.

PALAVRAS-CHAVE – Melanoma; Neoplasias da pele; Biópsia do gânglio sentinela; Recidiva local de neoplasia.

RECURRENCE OF MELANOMA FOLLOWING A NEGATIVE SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY - A RETROSPECTIVE STUDY

ABSTRACT – Introduction: The sentinel lymph node biopsy is an important tool for staging patients with melanoma, allowing identification of occult regional lymph node involvement and avoidance of unnecessary lymphadenectomies. **Objective:** To analyze the patterns of recurrence of melanoma in patients with a negative sentinel lymph node biopsy re-

Artigo Original

sult and identify the clinical and pathological characteristics potentially predictive of recurrence after a negative sentinel lymph node biopsy. **Materials and methods:** A retrospective study was conducted in patients with cutaneous melanoma who underwent sentinel lymph node biopsy in the Department of Dermatology, Santarém Hospital, between 2005 and 2011. **Results:** 96 sentinel lymph node biopsy staged patients were evaluated. Of these, 29 patients had a positive sentinel lymph node biopsy result, 66 had a negative sentinel lymph node biopsy result and one patient had an inconclusive result. Among the 66 patients with a negative sentinel lymph node biopsy result, 11 (16.7 % of the negative results) had a recurrence of melanoma at a median of 21.7 months of follow-up (range, 8-51 months). Compared to the patients without recurrence, these patients had an older age at diagnosis (mean 71.8 vs 62.9 years; $p=0.021$), were predominantly of male sex (54.5% vs 29.1%; $p=0.159$), and had deeper primary lesions (median thickness 2.92 vs 1.80 mm; $p=0.087$) that were more likely to be ulcerated (63.6% vs 38.1%; $p=0.177$) and to have vascular/perineural invasion (40% vs 13%; $p=0.207$). Nodular melanoma was the most prevalent clinical variant in this group (54.5%), while in the group with recurrence prevailed the superficial spreading type (50.9%). **Conclusions:** Overall, recurrence of melanoma after a negative sentinel lymph node biopsy result (16.7%) was similar to that in previously reported studies. We identified as possible predictors of recurrence, despite a negative sentinel lymph node biopsy result: older age at diagnosis, male sex, higher Breslow thickness, presence of ulceration, presence of vascular/perineural invasion, and nodular variant.

KEY WORDS – Melanoma; Neoplasm recurrence, local; Sentinel lymph node biopsy; 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.

Aprovação Ética/Ethics Approval: Estudo de acordo com as Recomendações de Helsínquia e aprovado pela Comissão de Ética Hospitalar; *Study in accordance with the amended Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee.*

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

Recebido/Received - Janeiro/January 2015; Aceite/Accepted – Abril/ April 2015

Correspondência:

Dr.^a Helena Sanches Brito

Serviço de Dermatologia

Hospital Distrital de Santarém

Avenida Bernardo Santareno

2005-177 Santarém, Portugal

Tel.:00 351 964733284

Email: helenatoda@gmail.com

INTRODUÇÃO

O prognóstico dos doentes com melanoma maligno é determinado por diversos factores, incluindo o sexo¹ e idade do doente,² espessura de Breslow,³ presença de ulceração,^{4,5} índice mitótico e localização do tumor.⁶ Nos doentes com melanoma cutâneo primário clinicamente localizado, a presença de metástases no gânglio sentinela, que se verifica em cerca de 20% dos casos,⁷ representa o factor prognóstico mais importante.^{8,9}

Previamente à introdução da técnica do gânglio sentinela (TGS) na prática clínica em 1992, o

esvaziamento ganglionar electivo constituía o único modo de detecção de doença ganglionar oculta.¹⁰ A TGS é um procedimento minimamente invasivo que permite a identificação precoce de doentes com metástases ganglionares regionais ocultas, que podem beneficiar de um esvaziamento ganglionar, evitando-se linfadenectomias desnecessárias nos casos com TGS negativa.¹¹

A TGS conquistou rápida aceitação como método de estadiamento de doentes com melanoma cutâneo primário clinicamente localizado,¹² sendo rotineiramente realizada na maioria das lesões com espessura

igual ou superior a 1mm e nas lesões finas com características de alto risco, como a presença de ulceração, invasão linfovascular ou índice mitótico elevado.^{13,14}

Apesar de múltiplos estudos terem confirmado o valor prognóstico inequívoco da TGS no melanoma cutâneo,^{4,6} este não constitui um teste perfeito, sendo possível a ocorrência de resultados falsos negativos, embora se pense que sejam incomuns.¹⁵ O objectivo do nosso estudo foi analisar os padrões de recidiva do melanoma em doentes com um resultado negativo na TGS e identificar as características clínicas e histopatológicas potencialmente preditivas de recidiva após TGS negativa.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo dos doentes com melanoma cutâneo submetidos a TGS no Serviço de Dermatologia do Hospital Distrital de Santarém, entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2011. A TGS foi recomendada a todos os doentes com lesão com espessura de *Breslow* superior a 1mm ou lesão menos espessa com características adversas, tais como presença de ulceração, invasão linfovascular ou índice mitótico superior a 1.

As variáveis do estudo incluíram a idade, sexo, variante clínica, localização do tumor primário, nível *Clark*, espessura de *Breslow*, evidência histológica de ulceração e invasão vascular/perineural, número de gânglios removidos na TGS, tempo até à recidiva e localização inicial da recidiva. Adicionalmente, quando presente a recidiva foi categorizada de acordo com a localização em (1) local (a menos de 2 cm da incisão original), (2) em trânsito (a mais de 2cm da incisão original mas não incluída no gânglio linfático drenante), (3) regional (recidiva no gânglio linfático analisado) e (4) à distância.

Em todos os doentes foi realizada linfocintigrafia pré-operatória, com injeção pericicatricial ou peritumoral de colóide de enxofre marcado com tecnécio-99m e obtenção de imagem tardia e marcação na pele da localização do gânglio sentinela. Adicionalmente, em doentes seleccionados foi realizado mapeamento intra-operatório com injeção intradérmica de azul patente no local da excisão do tumor primário. Os gânglios linfáticos radioactivos foram identificados com uma sonda de detecção de raios gama e removidos até restarem apenas gânglios com contagens inferiores a 10% do gânglio mais radioactivo. Por fim, foi realizada uma excisão local alargada com margens de 1cm para lesões com espessura de *Breslow* igual ou

inferior a 1mm e margens de 2cm para lesões com espessura superior a 1mm.

A avaliação anatomopatológica do gânglio sentinela foi realizada usando o protocolo de melanoma do Hospital Distrital de Santarém, que evoluiu ao longo do período estudado. Actualmente, o gânglio sentinela é examinado utilizando as colorações de hematoxilina-eosina e imunohistoquímica com HMB-45, S100 e Melan-A.

Os doentes com TGS positivas ou recidiva regional foram subsequentemente submetidos a esvaziamento ganglionar.

Os dados relativos à progressão tumoral e sobrevida foram obtidos através da consulta dos processos hospitalares e, em casos seleccionados, contacto telefónico com os doentes ou familiares. Foi estabelecida a data limite de 31 de Dezembro de 2013 para a colheita dos dados.

A análise estatística foi realizada utilizando o programa de tratamento de dados IBM®SPSS® versão 19. Para testar independência ou homogeneidade de variáveis qualitativas em tabelas de dupla entrada foi utilizado o teste *Exacto de Fisher* para tabelas de 2 x 2 e o teste *Freeman e Halton (1951)* como extensão do *Exacto de Fisher* para tabelas de ordem superior a 2x2. Quando estavam envolvidas uma variável dicotómica e uma considerada em escala de medida ordinal usou-se o teste de *Qui-quadrado* com extensão de *Mantel-Haenszel* para tendência. Para as variáveis em escala de medida métrica e duas amostras independentes testou-se a igualdade das medianas com o teste não paramétrico da Mediana e a igualdade de valores médios com o teste *T de Student*. O nível de significância estatística considerado foi 0,05.

RESULTADOS

Entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2011 foram diagnosticados um total de 347 doentes com melanoma maligno no Serviço de Dermatologia do Hospital Distrital de Santarém. Destes, 96 foram submetidos a excisão local alargada e TGS bem-sucedida. A TGS foi realizada em tumores primários em 13 doentes e em cicatrizes cirúrgicas pós-excisão com encerramento directo do tumor primário nos restantes 83 doentes. Não foram submetidos a TGS os doentes com retalho ou enxerto prévios resultantes da excisão do tumor primário.

As características clínicas e histológicas detalhadas dos 96 doentes submetidos a TGS no período estudado encontram-se representadas respectivamente nas

Artigo Original

Tabela 1 - Características clínicas dos 96 doentes com melanoma maligno submetidos a TGS entre 2005 e 2011 e número de gânglios removidos (n = 96).

CARACTERÍSTICAS	DOENTES/ Nº	%
Sexo		
• Masculino	33	34,4
• Feminino	63	65,6
Idade (anos)		
• Média ± Desvio Padrão	64,42 ± 14,32	-
• Mediana	65,96	-
• Intervalo	30-89	-
• P ₂₅	52,33	-
P ₇₅	76,31	-
Localização do melanoma		
• Cabeça e pescoço	8	8,3
• Tronco	35	36,4
• Membro superior	11	11,5
Membro inferior	42	43,8
Número de gânglios sentinela removidos		
• 1	68	70,8
• 2	20	20,8
• 3	7	7,3
• 4	1	1,1
Número de gânglios satélite removidos		
• 0	87	90,6
• 1	9	9,4

TGS, técnica do gânglio sentinela; No, número; P₂₅, percentil de ordem 25; P₇₅, percentil de ordem 75

Tabelas 1 e 2. Os doentes eram predominantemente do sexo feminino (63 doentes, 65,6%), com uma idade média de 64,4 anos (intervalo, 30-89 anos). A localização mais frequente das lesões era nos membros inferiores (42 doentes, 43,8%) e a menos frequente na cabeça e pescoço (8 doentes, 8,3%). O melanoma de extensão superficial era a variante clínica mais frequente (43 doentes, 44,8%), seguida da variante nodular (34 doentes, 35,4%). Os tumores apresentavam uma espessura de *Breslow* mediana de 2,8mm, sendo igual ou superior a 1mm em 92 doentes, inferior a 1mm em três doentes e indeterminado em um doente. A ulceração estava presente em 39 doentes (49,4%) e a invasão vascular/perineural em 12 doentes (24,5%).

Do total de 96 TGS realizadas, obteve-se um resultado positivo em 29 doentes (30,2%), resultado inconclusivo por infiltração ganglionar por linfoma linfocítico/leucemia linfocítica crónica em um doente (1%) e resultado negativo em 66 doentes (68,8%). Apenas

Tabela 2 - Características histológicas do melanoma maligno nos 96 doentes submetidos a TGS entre 2005 e 2011 (n = 96).

CARACTERÍSTICAS	DOENTES/ Nº	%
Variante clínica		
• Extensão superficial	43	44,8
• Nodular	34	35,4
• Acral lentiginoso	18	18,8
• Nevo azul maligno	1	1
Nível Clark		
• I	0	0
• II	6	7,0
• III	43	50,6
• IV	27	31,8
• V	9	10,6
(Desconhecidos: 11)		
Espessura Breslow (mm)		
• Mediana	2,8	-
• Intervalo	0,5-16	-
• P ₂₅	1,52	-
• P ₇₅	4,5	-
Ulceração		
• Presente	39	49,4
• Ausente	40	50,6
(Desconhecidos: 17)		
Invasão vascular/perineural		
• Presente	12	24,5
• Ausente	37	75,5
(Desconhecidos: 47)		

TGS, técnica do gânglio sentinela; Nº, número.

os doentes com resultado negativo na TGS foram incluídos no estudo.

Os 29 doentes com TGS positiva foram posteriormente submetidos a esvaziamento ganglionar, com isolamento adicional de gânglios positivos em 12 doentes (41,4%).

Dos 66 doentes com TGS negativa, 11 (16,7% do total de TGS negativas e 11,55 do total de TGS realizadas) apresentaram recidiva, com uma mediana de 21,7 meses (intervalo, 8-51 meses) após o diagnóstico. A distribuição do número de TGS realizadas e número de doentes com recidiva após TGS negativa obtidos por ano, entre 2005 e 2011, encontra-se representada na Tabela 3. A localização inicial da recidiva foi em trânsito em quatro doentes, regional em três doentes e à distância em quatro doentes, não tendo sido observada recidiva inicial local em nenhum caso (Tabela 4). Assim, apenas três dos 66 doentes com TGS negativa (4,5%) apresentaram recidiva de melanoma na cadeia ganglionar avaliada, tendo sido subsequentemente

Tabela 3 - Distribuição das TGS realizadas e número de doentes com posterior recidiva após TGS negativa obtidos por ano, entre 2005 e 2011 (n = 96).

ANO	TGS REALIZADAS, N°	RECIDIVA APÓS TGS NEGATIVA, N°
2005	6	1
2006	10	2
2007	11	4
2008	16	1
2009	17	1
2010	15	2
2011	21	0
Total	96	11

TGS, técnica do gânglio sentinela; N°, número.

submetidos a esvaziamento ganglionar. Cinco dos 11 doentes que apresentaram recidiva de melanoma após TGS negativa morreram durante o período estudado.

Na Tabela 5 estão representadas as características clínicas e histológicas detalhadas dos doentes com e sem recidiva de melanoma após TGS negativa. Comparativamente ao grupo de doentes sem recidiva verificou-se que os doentes com recidiva eram predominantemente do sexo masculino (54,5%), predominando o sexo feminino (70,9%) no grupo sem recidiva ($p = 0,159$), e tinham uma média e mediana de idade mais avançadas (média de 71,8 anos e mediana de 74,5 anos em comparação com 62,9 anos e 63,6 anos no grupo sem recidiva; $p=0,021$). Relativamente à localização do tumor primário, não se observaram diferenças significativas ($p=0,382$), sendo a localização mais frequente em ambos os grupos o membro

Tabela 4 - Localização inicial da recidiva após resultado negativo na TGS e óbitos correspondentes, entre 2005 e 2011 (n = 11).

LOCALIZAÇÃO INICIAL DA RECIDIVA	DOENTES, N°	ÓBITOS, N°
Local	0	0
Em trânsito	4	1
Regional	3	1
À distância	4	3

TGS, técnica do gânglio sentinela; N°, número.

inferior (54,5% dos doentes com recidiva e 43,6% dos doentes sem recidiva). O melanoma nodular foi a variante clínica mais prevalente nos doentes com recidiva (54,5%), enquanto nos doentes sem recidiva predominou o melanoma de extensão superficial (50,9%). Relativamente ao nível Clark de invasão, verificou-se uma maior proporção de doentes com nível Clark de IV e V nos doentes com recidiva (60%), comparativamente aos doentes sem recidiva (38,8%). Os doentes com recidiva apresentavam lesões primárias mais espessas, com uma espessura de Breslow mediana de 2,9mm comparativamente a 1,8 mm nos doentes sem recidiva. Apesar da dimensão reduzida da amostra, a espessura de Breslow mostrou uma diferença clinicamente significativa entre os dois grupos, embora com um valor-p "borderline" ($p=0,087$) (Fig. 1). Os tumores nos doentes com recidiva eram mais frequentemente ulcerados (63,6% vs 38,1% nos doentes sem recidiva; $p=0,177$) e apresentavam mais frequentemente invasão vascular/perineural (40% vs 13% nos doentes sem recidiva; $p=0,207$). O número de gânglios removidos na TGS não apresentou diferenças clinicamente significativas entre os dois grupos.

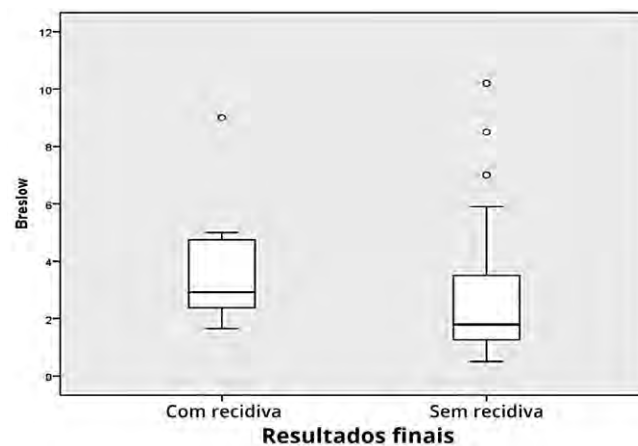


Fig 1 - Espessura Breslow (mm) do melanoma maligno nos doentes com e sem recidiva após TGS negativa, entre 2005 e 2011 (n = 66).

DISCUSSÃO

Globalmente, a taxa de recidiva global do melanoma após um resultado negativo na TGS (16,7%) e a taxa de recidiva na cadeia ganglionar avaliada (4,5%) foram semelhantes às dos estudos previamente reportados.^{11,15-18}

Artigo Original

Tabela 5 - Características clínicas e histológicas e número de gânglios removidos nos doentes com e sem recidiva após TGS negativa, entre 2005 e 2011 (n = 66).

CARACTERÍSTICAS	DOENTES, N° (%)		Valor-p
	Com recidiva após TGS negativa (n = 11)	Sem recidiva após TGS negativa (n = 55)	
Sexo			0,159
• Masculino	6 (54,5)	16 (29,1)	
• Feminino	5 (45,5)	39 (70,9)	
Idade (anos)			0,021
• Média ± Desvio Padrão	71,8 ± 13,0	62,9 ± 13,5	
• Mediana	74,5	63,6	
• Intervalo	37-82	34-88	
• P ₂₅	72,0	52,3	
• P ₇₅	80,1	72,9	
Localização do melanoma			0,382
• Cabeça e pescoço	2 (18,2)	4 (7,3)	
• Tronco	2 (18,2)	21 (38,2)	
• Membro superior	1 (9,1)	6 (10,9)	
• Membro inferior	6 (54,5)	24 (43,6)	
Tipo de melanoma			0,235
• Extensão superficial	3 (27,3)	28 (50,9)	
• Nodular	6 (54,5)	13 (23,6)	
• Acral lentiginoso	2 (18,2)	13 (23,6)	
• Nevo azul maligno	0 (0)	1 (1,8)	
Nível Clark			Excesso de células sem observações
• I	0 (0,0)	0 (0,0)	
• II	0 (0,0)	4 (8,1)	
• III	4 (40,0)	26 (53,1)	
• IV	5 (50,0)	14 (28,6)	
• V	1 (10,0)	5 (10,2)	
(Desconhecidos: 7)	(1)	(6)	
Espessura Breslow (mm)			0,087
• Mediana	2,9	1,8	
• Intervalo	1,7-9,0	0,5-10,2	
• P ₂₅	1,95	1,26	
• P ₇₅	5,0	3,5	
Ulceração			0,177
• Presente	7 (63,6)	16 (38,1)	
• Ausente	4 (36,4)	26 (61,9)	
(Desconhecidos: 13)	0	(13)	
Invasão vascular/perineural			0,207
• Presente	2 (40,0)	3 (13,0)	
• Ausente	3 (60,0)	20 (87,0)	
(Desconhecidos: 38)	(6)	(32)	
Número de gânglios sentinela removidos			0,620
• 0	7 (63,6)	38 (69,1)	
• 1	2 (18,2)	13 (23,6)	
• 2	2 (18,2)	4 (7,3)	
Número de gânglios satélite removidos			0,045
• 0	8 (72,7)	51 (92,7)	
• 1	2 (18,2)	4 (7,3)	
• 2	1 (9,1)	0 (0,0)	

TGS, técnica do gânglio sentinela; N°, número; P₂₅, percentil de ordem 25, P₇₅, percentil de ordem 75.

No nosso estudo, a localização mais frequente da lesão primária nos doentes com recidiva após TGS negativa foi o membro inferior, ao contrário do verificado em estudos prévios, onde a localização mais frequente foi a cabeça e pescoço, embora as razões não estejam completamente esclarecidas.^{16,19} É importante referir que o reduzido número de doentes com melanoma na cabeça e pescoço observados no nosso estudo deve-se, em parte, ao facto de estes doentes serem habitualmente referenciados a outro hospital, não realizando a TGS no Serviço de Dermatologia do Hospital Distrital de Santarém.

Estudos anteriores relataram uma associação entre idade avançada e aumento do risco de recidiva,¹⁶ o que está de acordo com o observado no nosso trabalho e pode dever-se à disfunção linfática associada à idade, com consequente distribuição retardada das células tumorais para os gânglios linfáticos no momento da cirurgia.²⁰ No nosso estudo a idade foi a única variável avaliada que apresentou uma diferença não só clinicamente significativa como também estatisticamente significativa entre os doentes com e sem recidiva após TGS negativa. Também está descrita uma associação entre lesões mais profundas e aumento do risco de recidiva,^{1,3,11,15-17} que apoia igualmente os resultados do nosso estudo e pode ser explicada pela existência de uma carga tumoral elevada e consequente aumento da distribuição das células, podendo resultar em gânglios linfáticos adicionais microscopicamente positivos que não são removidos devido à baixa radio-marcagem no momento da cirurgia.¹⁶

Relativamente às características microscópicas, a ulceração é classicamente considerada representativa de uma lesão mais agressiva.^{11,16} Outros estudos sugeriram a presença de invasão linfo-vascular,^{21,22} regressão, e /ou aumento da actividade mitótica como evidências adicionais de uma lesão mais agressiva, mas ainda não estão disponíveis dados definitivos.^{23,24} No nosso estudo foi apenas avaliada a presença de ulceração e de invasão vascular/perineural, ambas mais frequentes nos doentes com recidiva, por não ter sido possível obter na maioria dos relatórios anatomo-patológicos informação relativa à regressão e actividade mitótica. Ainda assim, verificou-se uma elevada percentagem de relatórios anatomo-patológicos incompletos para pelo menos um dos factores estudados, o que limitou significativamente a possibilidade de obter quaisquer conclusões nesta área.

A importância do seguimento a longo-prazo destes doentes foi enfatizado por o tempo mediano até à recidiva ter ocorrido quase 2 anos (21,7 meses) após o

diagnóstico, conforme observado em estudos anteriores.¹⁶ Devido à elevada proporção de doentes com melanoma que desenvolvem recidivas tardias verifica-se que, à medida que aumenta a duração do seguimento, aumenta a taxa de recidivas após TGS negativa e a percentagem total de gânglios positivos,²⁵ justificando-se períodos de seguimento mais longos neste grupo de doentes.

Os nossos resultados são apoiados pelo estudo de Jones *EL et al*,¹⁶ que incluiu 619 doentes com melanoma maligno submetidos a TGS, dos quais 520 apresentaram resultado negativo e foram incluídos no estudo, com posterior identificação de 83 doentes com recidiva e 437 sem recidiva. As características associadas a um aumento do risco de recidiva após TGS negativa foram: idade avançada, sexo masculino, localização na cabeça e pescoço, presença de ulceração, espessura de Breslow superior, menor número de gânglios removidos na TGS e localização na cabeça e pescoço. Não foi encontrada associação estatisticamente significativa com a variante nodular ou a presença de invasão linfovascular, mitoses e regressão.

Qual poderá ser a causa para a recidiva do melanoma após um resultado negativo na TGS? A falha na identificação do gânglio sentinela pode ocorrer ao nível da linfocintigrafia, do procedimento cirúrgico ou da avaliação anatomo-patológica do gânglio sentinela.²⁵⁻²⁷ Adicionalmente, são de considerar as limitações inerentes à própria técnica, a qual lida com um sistema biológico com variabilidade associada.²⁷ Assim, é possível que o conceito de disseminação sequencial não se verifique em todos os casos e as células tumorais passem através de um gânglio sentinela e se depositem no gânglio linfático seguinte.²⁷ As recidivas após TGS negativa também podem estar relacionadas com a interrupção da drenagem linfática relacionada com a excisão do tumor primário, a variabilidade nos padrões de drenagem linfática local, a possibilidade de disseminação hematogénea¹¹ e a obstrução dos canais linfáticos aferentes do gânglio sentinela por células tumorais, provocando o desvio do tecnécio e corante azul para um gânglio ainda não envolvido²⁸. Uma vez que pouco se sabe sobre a cinética das células de melanoma nos canais linfáticos, outro possível motivo seria as células tumorais ainda se encontrarem em trânsito no momento da TGS.²⁷ Por fim é de referir o melanoma desmoplásico, uma variante rara de melanoma com características histológicas e clínicas distintas, que pode apresentar invasão peri-neural e disseminar por uma via directa ou hematogénea, modificando assim os resultados da TGS²⁹.

Artigo Original

CONCLUSÕES

Os resultados clínicos do nosso estudo confirmam a baixa taxa de recidiva de melanoma na cadeia ganglionar onde anteriormente se detectou um gânglio sentinela negativo. Identificamos como potenciais factores preditivos de recidiva, apesar de um resultado negativo na TGS: idade mais avançada no diagnóstico, sexo masculino, espessura de *Breslow* superior, nível *Clark* elevado, presença de ulceração, presença de invasão vascular/perineural e variante nodular. Por representar um factor prognóstico tão importante são necessários mais estudos que avaliem a sua fiabilidade, com amostras de maiores dimensões e períodos de seguimento mais longos, de modo a conseguir-se definir mais claramente quais os factores preditivos de recidiva de melanoma após um resultado negativo na TGS.

BIBLIOGRAFIA

1. Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Goydos JS, Beitsch PD, et al. Sunbelt Melanoma Trial. Gender-related differences in outcome for melanoma patients. *Ann Surg.* 2006; 243:693-8, discussion 698-700.
2. Kretschmer L, Starz H, Thoms KM, Satzger I, Völker B, Jung K, et al. Age as a key factor influencing metastasizing patterns and disease-specific survival after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. *Int J Cancer.* 2011; 129:1435-42.
3. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Ingalls AL, Maddox WA. A multifactorial analysis of melanoma: II, prognostic factors in patients with stage I (localized) melanoma. *Surgery.* 1979; 86:343-51.
4. 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; 19:3622-34.
5. McMasters KM, Noyes RD, Reintgen DS, Goydos JS, Beitsch PD, Davidson BS, et al. Lessons learned from the Sunbelt Melanoma Trial. *J Surg Oncol.* 2004; 86:212-23.
6. Kienstra MA, Padhya TA. Head and neck melanoma. *Cancer Control.* 2005; 12:242-7.
7. Beger J, Hansel G, Krönert C, Fuchs M, Tanner C, Schönlebe J, et al. A 10-year analysis of primary cutaneous malignant melanoma with sentinel lymph node biopsy and long-term follow-up. *Int J Dermatol.* 2013; 52:220-30.
8. 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.
9. 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.
10. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992; 127:392-9.
11. Biver-Dalle C, Puzenat E, Puyraveau M, Delroeux 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.
12. Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma: past, present, and future. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8(9 Suppl):22S-8S.
13. Mays MP, Martin RC, Burton A, Ginter B, Edwards MJ, Reintgen DS, et al. Should all patients with melanoma between 1 and 2 mm Breslow thickness undergo sentinel lymph node biopsy? *Cancer.* 2010; 116:1535-44.
14. Scoggins CR, Bowen AL, Martin RC 2nd, Edwards MJ, Reintgen DS, Ross MI, et al. Prognostic information from sentinel lymph node biopsy in patients with thick melanoma. *Arch Surg.* 2010; 145:622-7.
15. Scoggins CR, Martin RC, Ross MI, Edwards MJ, Reintgen DS, Urist MM, et al. Factors associated with false-negative sentinel lymph node biopsy in melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17:709-17.
16. Jones EL, Jones TS, Pearlman NW, Gao D, Stovall R, Gajdos C, et al. Long-term follow-up and survival of patients following a recurrence of melanoma after a negative sentinel lymph node biopsy result. *JAMA Surg.* 2013; 148:456-61.
17. Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, Mansfield PF, Tseng C, Lee JJ, et al. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol.* 1998; 16:2253-60.
18. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, et al. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity

Artigo Original

- in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg.* 2005; 242:302-11, discussion 311-3.
19. Saltman BE, Ganly I, Patel SG, Coit DG, Brady MS, Wong RJ, et al. Prognostic implication of sentinel lymph node biopsy in cutaneous head and neck melanoma. *Head Neck.* 2010; 32:1686-92.
 20. Conway WC, Faries MB, Nicholl MB, Terando AM, Glass EC, Sim M, et al. Age-related lymphatic dysfunction in melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16:1548-52.
 21. Clary BM, Brady MS, Lewis JJ, Coit DG. Sentinel lymph node biopsy in the management of patients with primary cutaneous melanoma: review of a large single-institutional experience with an emphasis on recurrence. *Ann Surg.* 2001; 233:250-8.
 22. Chao C, Wong SL, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Cerrito PB, et al. Patterns of early recurrence after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Am J Surg.* 2002; 184:520-4, discussion 525.
 23. Roach BA, Burton AL, Mays MP, Ginter BA, Martin RC, Stromberg AJ, et al. Does mitotic rate predict sentinel lymph node metastasis or survival in patients with intermediate and thick melanoma? *Am J Surg.* 2010; 200(6):759-63, discussion 763-4.
 24. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF. Update on the melanoma staging system: the importance of sentinel node staging and primary tumor mitotic rate. *J Surg Oncol.* 2011; 104:379-85.
 25. Sondak VK, Zager JS. Who is to blame for false-negative sentinel node biopsies in melanoma? *Ann Surg Oncol.* 2010; 17:670-3.
 26. Testori A, De Salvo GL, Montesco MC, Trifirò G, Mocellin S, Landi G, et al. Clinical considerations on sentinel node biopsy in melanoma from an Italian multicentric study on 1313 patients (SOLISM-III). *Ann Surg Oncol.* 2009; 16:2018-27.
 27. Nieweg OE. False-negative sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16:2089-91.
 28. Leijte JAP, Van der Ploeg IM, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Visualization of tumor-blockage and rerouting of lymphatic drainage in penile cancer patients using SPECT/CT. *J Nucl Med.* 2009; 50:364-7.
 29. Eppsteiner RW, Swick BL, Milhem MM, Hoffman HT, Pagedar NA. Sentinel node biopsy for head and neck desmoplastic melanoma: not a given. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 147(2):271-4.

Humira: 11ª indicação Psoríase pediátrica em placas: 4-18 anos¹

 **HUMIRA**[®]
adalimumab
destination you[™]

"...E poder ser
o primeiro!"

Ir à escola...

Aliviar os sintomas¹

Diminuir a inflamação¹

Humira está indicado no tratamento da psoríase crónica em placas, grave, em crianças e adolescentes a partir dos 4 anos de idade que não tiveram uma resposta adequada ou quando não são candidatos a tratamento tópico e fototerapias.¹

Humira:

O ÚNICO biológico com 4 indicações pediátricas aprovadas para o tratamento de doenças autoimunes.¹⁻¹⁰

O ÚNICO biológico aprovado a partir dos 4 anos para o tratamento da psoríase em idade pediátrica.^{1,2,4}

REFERÊNCIAS: 1. RCM Humira 2. RCM Entrel 3. RCM Orenzia 4. RCM Stelara 5. RCM Simponi 6. RCM Remicade 7. RCM RoActemra 8. RCM MabThera 9. RCM Cimzia 10. RCM Consentix

HUMIRA FRASCO & CANETA (Adalimumab)

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

Nome do medicamento: Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-chula e Humira 40 mg/0,8 ml solução injetável para uso pediátrico, em frasco.

Composição Qualitativa e Quantitativa: Cada caneta pré-chula e frasco para injetáveis de 0,8 ml para dose única contém 40 mg de adalimumab.

Indicações Terapêuticas: **Humira frasco:** Artrite idiopática juvenil poliarticular ativa, em crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade, artrite relacionada com entesite ativa, doença de Crohn ativa grave em doentes pediátricos (a partir dos 6 anos de idade) e na psoríase crónica em placas, grave, a partir dos 4 anos de idade. **Humira caneta:** (em adultos) - artrite reumatóide, alergia moderada a grave, espondilite axial grave sem evidência radiográfica de EA, artrite psoriásica ativa e progressiva, espondilite ligamentar ativa grave, colite ulceroosa ativa moderada a grave, doença de Crohn ativa moderada a grave, psoríase crónica em placas, moderada a grave (em crianças ou adolescentes) - artrite idiopática juvenil poliarticular ativa, a partir dos 2 anos de idade; artrite relacionada com entesite ativa, com e mais de 4 anos de idade, doença de Crohn ativa grave, a partir dos 6 anos e na psoríase crónica em placas, grave a partir dos 4 anos de idade.

Posologia e modo de administração: O tratamento com Humira deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas experientes no diagnóstico e tratamento das patologias para as quais está indicado e os doentes devem receber um cartão de segurança especial. **Administração por via subcutânea. Adultos:** Na artrite reumatóide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, espondilite ileo-axial sem evidência radiográfica de EA e artrite idiopática juvenil poliarticular (a partir dos 13 anos de idade) a dose recomendada de Humira caneta é de 40 mg de adalimumab, em semanas alternadas, em dose única, devendo manter-se o tratamento com metotrexato. Na doença de Crohn e na psoríase, a dose de indução inicial recomendada é de 80 mg de adalimumab, seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Na doença de Crohn pode, se houver necessidade, ser usado inicialmente a dose de 160 mg na semana 0 (quatro injeções num dia ou duas injeções por dia em dois dias consecutivos), e de 80 mg na semana 2. Na colite ulcerosa a dose recomendada de indução é de 160 mg de adalimumab na Semana 0 e de 80 mg na Semana 2. A dose de manutenção é de 40 mg em semanas alternadas. Alguns doentes, com diminuição de resposta terapêutica, podem beneficiar com uma dose de 40 mg todas as semanas. **Idosos:** Não é necessário efetuar ajustes posológicos. Humira não foi estudado em doentes com insuficiência renal e/ou hepática. **População pediátrica:** Na artrite

idiopática juvenil poliarticular (dos 2 aos 12 anos de idade) a dose recomendada de Humira é de 24 mg/m² de área de superfície corporal, em semanas alternadas até um máximo de 20 mg de adalimumab (entre 2 e 4 anos) e até um máximo de 40 mg de adalimumab (entre 4-12 anos), sendo o volume de injeção selecionado com base na altura e peso das crianças. Para adolescentes com idades entre os 13-17 anos, a dose de 40 mg de Humira é administrada em semanas alternadas independentemente da área de superfície corporal. Na Artrite relacionada com entesite (com 6 e mais anos de idade) a dose recomendada de Humira é de 24 mg/m² de área de superfície corporal, em semanas alternadas até uma dose máxima única de 40 mg de adalimumab; Na doença de Crohn pediátrica a dose recomendada de Humira em doentes pediátricos (com peso inferior a 40 kg) é de 40 mg na semana 0, seguida de 20 mg em semanas alternadas; (com peso superior a 40 kg) é de 80 mg na 1ª semana, seguida de 40 mg em semanas alternadas. Pode ser usada, para uma resposta mais rápida à terapêutica, uma dose de indução de 80 mg ou 160 mg, seguida de 40 mg ou 80 mg respetivamente. **Na Psoríase pediátrica em placas a dose recomendada de Humira é de 0,8 mg/kg de peso corporal até um máximo de 40 mg por dose), uma vez por semana nas duas doses iniciais, e a partir daí em semanas alternadas. O volume de injeção é selecionado com base no peso dos doentes.**

Contraindicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes, tuberculose ativa ou outras infeções, nomeadamente, sepsis e infeções oportunistas. Insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III/IV da NYHA).

Advertências e precauções especiais: De forma a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos à marca registada e o número de lote do medicamento administrado devem ser claramente registados. Em caso de infeções (Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para diagnóstico de infeções, incluindo tuberculose, antes, durante e após o tratamento com Humira), infeções graves (ex. tuberculose, infeções bacterianas, fúngicas, parasitárias, vírus invasivos ou outras infeções oportunistas - a administração de Humira deve ser interrompida se um doente desenvolver uma nova infeção grave), reativação da hepatite B, efeitos neurológicos, reações alérgicas, imunossupressão, doenças infeções bacterianas e neoplásias, reações hematológicas, vacinação (doentes tratados com Humira podem receber vacinas concomitantes, exceto vivas), insuficiência cardíaca congestiva, processos autoimunes, administração concomitante de biológicos DMARDs (ou antagonistas-TNF, intervenções cirúrgicas, obstrução do intestino delgado. Nos idosos com mais de 65 anos de idade a frequência de infeções graves foi superior à de doentes com idade inferior a 65 anos.

Interações medicamentosas: Com anakinra e abatacept.

Efeitos indesejáveis: As reações adversas mais frequentemente notificadas incluem infeções (tais como nasofaringite, infeção do trato respiratório superior e sinusite), reações no local da injeção (eritema, prurido, hematoma, dor ou edema), cefaleias e dor musculoesquelética. Foram notificadas reações adversas graves com Humira, Antagonistas-TNF, tais como Humira, atuam no sistema imunitário e a sua utilização pode afetar os mecanismos de defesa contra infeções e cancro. Durante o tratamento com Humira, foram também notificadas infeções fatais (incluindo sepsis, infeções oportunistas e TB), reativação de HIV e várias neoplásias (incluindo leucemia, linfoma e HSTCL). Foram também notificadas reações graves hematológicas, neurológicas e autoimunes, incluindo casos raros de parietopatia, anemia aplásica, perturbações desmielinizantes do sistema nervoso central e periférico, lúpus, doenças tipo lúpus e síndrome de Stevens-Johnson.

Revisão do texto: Mar 2015 (V134).
Representante local do titular da AIM: AbbVie, Lda. Estrada de Alfragide, 67 - Alfragide - Esférico D - 2610-008 Amadora, Portugal.
Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita.
Regime especial de participação - 100%. A Psoríase pediátrica em placas ainda não é comparticipada.
Consultar o Resumo das Características dos Medicamentos antes de prescrever e sempre que necessite de informações complementares.
Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da AIM.

 **HUMIRA**[®]
adalimumab
destination you[™]

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DE CAMPO DE CANCERIZAÇÃO ASSOCIADO ÀS QUERATOSSES ACTÍNICAS - DADOS DA MICROSCOPIA CONFOCAL

Nuno Menezes

Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia-Espinho-EPE, Vila Nova de Gaia, Portugal

RESUMO – Introdução: As queratoses actínicas são lesões displásicas de queratinócitos confinadas à epiderme causadas por exposição crónica a radiação UV, consideradas precursoras de carcinoma espinocelular. Calcula-se que as áreas de pele adjacentes às queratoses actínicas, de aspeto aparentemente normal, tenham o mesmo potencial para evoluir para carcinoma espinocelular, o que conduziu ao conceito de “campo de cancerização” da pele. O objetivo deste estudo foi analisar alterações morfológicas dos queratinócitos em zonas de superfície cutânea com queratoses actínicas e adjacentes através da técnica de microscopia confocal a laser, e validar assim o conceito de campo de cancerização aplicado à pele. **Material e Métodos:** Estudo observacional realizado em quatro doentes. Nove lesões de queratoses actínicas e quatro locais de pele clinicamente normal adjacentes situadas a 1 cm das lesões foram analisados por microscopia confocal a laser. A discriminação entre a pele fotolesionada e a pele normal foi feita com base nos critérios morfológicos de microscopia confocal descritos na literatura. **Resultados:** Foram observados quatro dos critérios de diagnóstico considerados em 55% das lesões de queratoses actínicas analisadas, bem como a presença de queratinócitos atípicos e de células inflamatórias em todas as áreas de pele adjacente (“campo de cancerização”) analisadas. **Conclusões:** Os resultados obtidos validam o conceito de ‘campo de cancerização’ aplicado à pele, demonstrando haver alterações subclínicas em pele normal adjacente às lesões. Legitimam, por outro lado, a técnica de microscopia confocal para a deteção *in vivo* de alterações de dano actínico em pele aparentemente normal. À semelhança das queratoses actínicas, estas áreas devem ser vigiadas e tratadas o mais precocemente possível.

PALAVRAS-CHAVE – Queratose actínica; Carcinoma espinocelular; Microscopia confocal; Transformação celular neoplásica.

CLINICAL EVIDENCE OF HUMAN SKIN FIELD CANCERIZATION ASSOCIATED WITH ACTINIC KERATOSES - DATA FROM CONFOCAL MICROSCOPY

ABSTRACT – Introduction: Actinic keratoses are epidermal lesions of keratinocytic dysplasias that arise from chronic cutaneous exposure to ultraviolet radiation, with the potential to transform into squamous cell carcinoma. The normal-appearing skin areas contiguous to actinic keratoses lesions are believed to have the same potential to evolve to squamous cell carcinoma, which has led to the concept of skin “field cancerization”. The aim of this study was to investigate keratinocytic morphologic changes in human skin with and contiguous to actinic keratoses with laser scanning confocal microscopy, and hence validate the concept of field cancerization to human skin. **Material and Methods:** Observational study performed in four patients. Nine actinic keratoses lesions and four clinically normal skin 1cm contiguous to the referred lesions were analyzed with laser confocal microscopy. Discrimination of photodamaged skin from normal skin was performed according to the diagnostic morphologic criteria described by Horn M et al. **Results:** Overall, four diagnostic morphologic criteria were visualized in 55% of actinic keratoses lesions, as well as the presence of keratinocyte atypia and inflammatory cells in all normal-appearing adjacent skin areas (“field cancerization”) analyzed. **Conclusions:** Results

Artigo Original

obtained validate the concept of field cancerization to the skin, showing subclinical changes in the normal appearing skin surrounding the actinic keratoses. On the other hand the results corroborate the utility of laser confocal microscopy for the in vivo diagnosis of skin damages in normal-appearing areas. As with actinic keratoses, these areas should be monitored and treated as early as possible.

KEY WORDS – Cell transformation, neoplastic; Keratosis, actinic; Carcinoma, squamous cell; Microscopy, confocal.

Conflitos de interesse e suporte financeiro: A revisão editorial do presente artigo foi apoiada financeiramente pela LEO Farmacêuticos, Lda; não foi concedida nenhuma bolsa.

Conflicts of interest and financial disclosure: LEO Farmacêuticos, Lda supported the editorial review of this article; No scholarship was 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 – Abril/April 2015

Correspondência:

Dr. Nuno Menezes

Serviço Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia-Espinho
Rua Conceição Fernandes
4400 Vila Nova de Gaia, Portugal

INTRODUÇÃO

As queratoses actínicas (QAs), também designadas queratoses solares ou neoplasias queratinocíticas intraepidérmicas, constituem lesões displásicas de queratinócitos confinadas à epiderme. A sua apresentação clínica consiste caracteristicamente em máculas, pápulas ou placas de superfície rugosa, descamativa e com base eritematosa difusa, localizadas em locais

fotoexpostos (Fig.s 1 e 2).^{1,2} As lesões podem medir entre 1-2mm a alguns centímetros de diâmetro, e geralmente apresentam-se agrupadas em lesões múltiplas.³⁻⁵ A incidência de QA tem vindo a registar um aumento na maioria dos países, representando uma das neoplasias cutâneas mais comumente tratadas.^{6,7} Estima-se que nos continentes a norte do equador, como a Europa, 11-25% da população adulta tenha, pelo menos, uma lesão de QA.⁸ Nos EUA, este valor aumenta para 55%

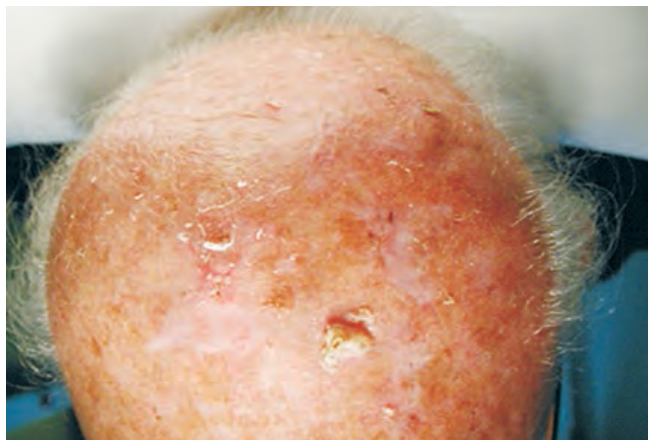


Fig 1 - Imagem clínica de lesões agrupadas de queratose actínica (QA).

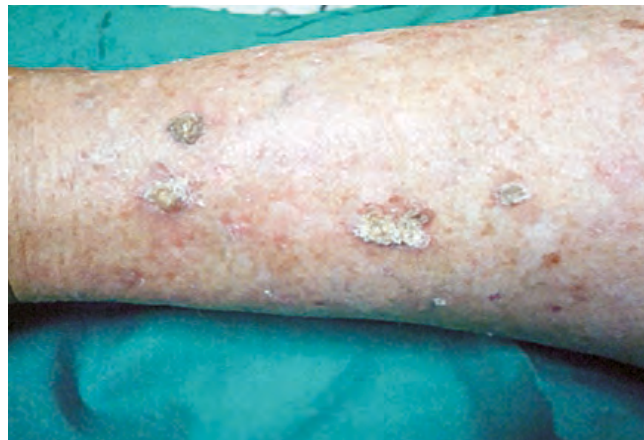


Fig 2 - Imagem clínica de lesões agrupadas de queratose actínica (QA).

da população adulta com idade compreendida entre os 65 e 75 anos,^{9,10} e na Austrália para 60% dos indivíduos com mais de 40 anos de idade.¹¹ Estes valores de incidência referem-se à raça caucasiana. O principal fator de risco para o desenvolvimento de QA é a exposição solar cumulativa, razão pela qual a distribuição destas lesões está geralmente confinada a locais fotoexpostos. São fatores de risco igualmente importantes a idade avançada (> 40 anos), sexo masculino, baixo fototipo (fototipos de pele *Fitzpatrick* I e II), exposição a arsénio, exposição a radiação ionizante, inflamação cutânea crónica, proximidade ao equador e imunossupressão crónica, de referir que as queratoses arsenicais e as rálicas têm distribuição consoante o local de exposição e maior risco de transformação maligna.¹²⁻¹⁵

Algumas QA regridem espontaneamente, mas outras evoluem e progridem para carcinoma espinocelular (CEC). O risco individual de progressão de QA para CEC não é claro, estimando-se que varie entre 0,1% a 20%.^{12,16-18} Apesar de o risco de progressão individual ser relativamente baixo, estima-se que 60-97% dos CEC tenham origem em lesões de QA ou em áreas contíguas,¹⁹⁻²¹ e que o risco relativo de desenvolver CEC aumente em função do número de QA, sendo de 1% para doentes com ≤5 lesões, e podendo chegar a 20% para doentes com ≤20 lesões.²² Estas evidências, associadas a uma taxa de mortalidade de 1%, sublinham a importância de desenvolver terapêuticas efetivas que curem as QA ou impeçam a sua progressão para CEC.²³

Apesar de não existirem critérios clínicos bem definidos para identificar quais as QA que vão evoluir para CEC invasivo, consideram-se fatores de risco lesões com diâmetro > 1cm, eritema, ulceração, crescimento rápido, hemorragia e inflamação, características agrupadas sob o acrónimo **DEUCHI**.^{24,25} Apesar de o diagnóstico das lesões de QA se basear na observação dos aspetos clínicos característicos, se existirem dúvidas no diagnóstico deve ser efetuada uma confirmação histológica através de biópsia.

Apesar da sua capacidade de transformação maligna, algumas lesões de QA também têm capacidade de regressão espontânea, como evidenciado por estudos efetuados. *Criscione* e colegas reportaram uma regressão de 55% das QA inicialmente identificadas ao 1º ano de *follow-up*, e de 70% ao 5º ano de *follow-up*.²⁶ Outros estudos longitudinais observaram a regressão de QA: *Frost et al* reportou uma regressão de 76% das QA monitorizadas no decurso de 12 meses²⁷; e *Marks et al* observou uma remissão de 25,9% das QA observadas ao longo de 12 meses, mas uma taxa de aparecimento de novas lesões de 21,8% no mesmo

período.²⁸ Esta observação coloca a hipótese de que pode não haver, de facto, uma verdadeira regressão, mas antes um desaparecimento clínico da lesão, subsequente a uma resposta imune do hospedeiro ou a uma curetagem acidental antes de um reaparecimento.²⁹

Como previamente referido, a ocorrência de lesões de QA isoladas é rara, sendo que a maioria destes doentes apresenta lesões múltiplas, frequentemente agregadas em áreas fotoexpostas e fotolesionadas. Isto conduziu à transposição do conceito de "campo de cancerização", primeiramente introduzido por *Slaughter et al*,³⁰ para a pele, para definir zonas cutâneas fotolesionadas com múltiplas lesões pré-neoplásicas (QA) com potencial para se transformar em carcinoma espinocelular (CEC). Foram descritas taxas de transformação anual que vão desde os 0,025% aos 16%.¹⁷ O campo de cancerização diz respeito à presença de clones de queratinócitos geneticamente alterados em zonas cutâneas de aparência normal situadas contiguamente a campos de células neoplásicas, com potencial para se expandir e dar origem a cancro cutâneo localmente recorrente.³¹ Para além das QA clinicamente visíveis nessa superfície cutânea, estão igualmente presentes vários outros conjuntos de células geneticamente alteradas,³² com potencial para evoluir para novas lesões, e subsequentemente para CEC.^{12,31,32} É, por isso, fundamental tratar, não apenas as QA visíveis (terapêutica direcionada à lesão), como as lesões subclínicas muito provavelmente presentes nesse campo, reduzindo deste modo a taxa de recorrência de novas lesões e o risco potencial de carcinoma invasivo.^{33,34}

O objetivo do presente estudo foi validar o conceito de campo de cancerização aplicado à pele com recurso à técnica de microscopia confocal a laser para avaliação de alterações morfológicas dos queratinócitos em zonas de superfície cutânea com QA e adjacentes.

MATERIAL E MÉTODOS

Este foi um estudo observacional que incluiu quatro doentes com idades compreendidas entre 65 e 81 anos e diagnóstico de queratose actínica (QA) no couro cabeludo (2 doentes, com 3 lesões cada), na região frontal (1 doente com 2 lesões) e na região malar direita (1 doente com 1 lesão). As nove lesões de QA e quatro locais de pele clinicamente normal adjacentes situadas a 1 cm das referidas lesões (proposto "campo de cancerização") foram analisadas através da técnica de microscopia confocal a laser. Esta é uma técnica não invasiva e de alta resolução, que permite a obtenção de

Artigo Original

Tabela 1 - Critérios de avaliação de queratose actínica (QA) por microscopia confocal a laser (MCL), e comparação histológica (+ normalmente presente, +/- por vezes presente, - ausente). Adaptado de *Ulrich et al*³⁵.

	CRITÉRIO DE AVALIAÇÃO	MCL	HISTOLOGIA
Camada córnea	Presença de células individuais	+/-	+/-
	Paraqueratose	+	+
	Hiperqueratose	+/-	+/-
	Impetiginização	+/-	+/-
Camada granulosa/ espinhosa	Desarranjo arquitetural	+	+
	Polimorfismo celular	+	+
	Espongiose	+/-	+/-
	Exocitose	+/-	+/-
	Mitoses atípicas	-	+
Derme	Elastose solar	+	+
	Vascularização aumentada/ dilatação vascular	+	+/-
	Rolling de linfócitos	+/-	-
	Infiltrado inflamatório superficial	+/-	+/-

imagens celulares *in vivo* da epiderme e da derme papilar.³⁵ A discriminação entre a pele com queratose actínica/campo de cancerização e a pele normal foi feita com base nos critérios morfológicos de microscopia confocal descritos por *Horn M et al*, que se baseiam na visualização de fenómenos de hiperqueratose (escama), paraqueratose (queratinócitos nucleados nos mosaicos mais superficiais), queratinócitos atípicos (de forma isolada ou condicionando padrão em favo de mel alterado), células inflamatórias (células altamente refringentes), dilatação dos vasos sanguíneos e presença de elastose solar.³⁶ Foi investigada a presença dos referidos fenómenos nas superfícies cutâneas analisadas, à exceção da presença de vasos sanguíneos dilatados, uma vez que este é um critério de avaliação determinado *in loco*, ou seja, no momento da realização do exame, e consequentemente, com baixa reprodutibilidade para outros

observadores. Os critérios de diagnóstico encontram-se sumariados na Tabela 1, juntamente com a sua correlação com a avaliação histológica.³⁵

RESULTADOS

As lesões agrupadas de queratose actínica (QA) e respetiva área circundante estão exemplificadas nas Fig.s 1 e 2.

Os resultados obtidos (Tabela 2) revelaram a presença de escama (hiperqueratose) em 4/9 lesões de QA e em nenhum dos locais de pele normal adjacente; de células nucleadas da camada córnea (paraqueratose) em 4/9 lesões de QA e em nenhum dos locais de pele normal adjacente; de padrão em favo de mel atípico em todas as lesões de QA (9/9) e em todos os locais de

Tabela 2 - Critérios de avaliação de queratose actínica (QA) observados nas nove lesões de QA e nas quatro áreas cutâneas adjacentes analisadas (+ presente, - ausente). Os critérios vasculares não foram avaliados.

	QUERATOSE ACTÍNICA									PELE NORMAL			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4
Escama				+		+	+	+					
Células nucleadas na camada córnea			+	+					+	+			
Padrão em favo de mel atípico	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Células nucleadas intraepidérmicas		+	+	+	+	+		+	+				
Células inflamatórias na derme		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Elastose solar	+	+	+						+				

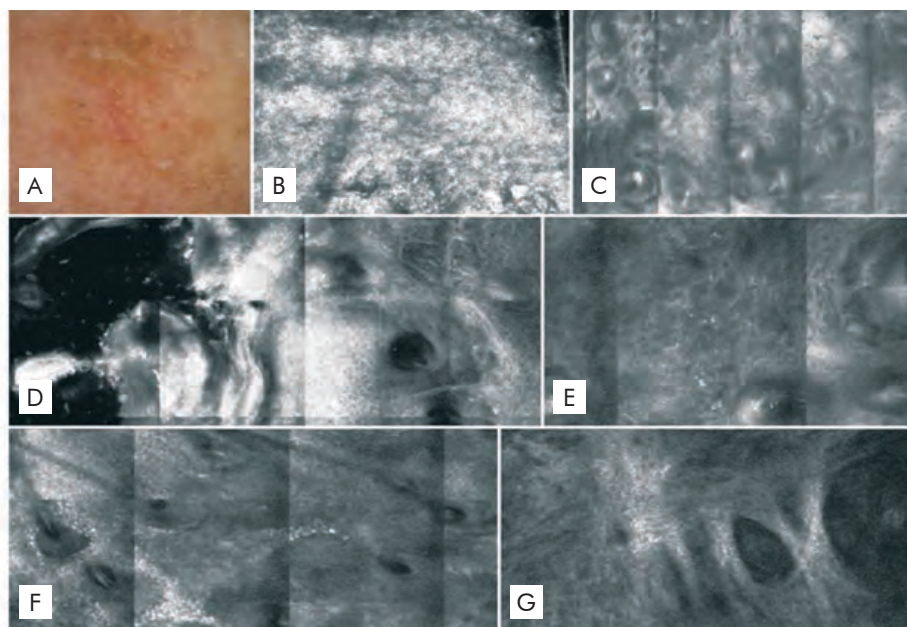


Fig 3 - Imagens de microscopia confocal de uma queratose actínica (QA). **A)** Imagem dermatoscópica de uma queratose actínica; **B)** presença de estruturas poligonais refringentes ao nível do estrato córneo na microscopia confocal, algumas nucleadas, sugestivas de fenómenos de hiper e paraqueratose; **C)** mosaico de microscopia confocal ao nível intraepidérmico onde se observam estruturas refringentes compatíveis com alterações de paraqueratose (*lado esquerdo*), um padrão em favo de mel regular (*centro*), e um padrão em favo de mel atípico (*lado direito*); **D)** mosaico de microscopia confocal ao nível intraepidérmico onde se observam estruturas refringentes isoladas e arredondadas compatíveis com a presença de queratinócitos pigmentados intraepidérmicos (*lado esquerdo*) e mais um padrão em favo de mel atípico (*lado direito*); **E)** mosaico de microscopia confocal ao nível da junção dermoepidérmica onde se observa ao centro um padrão em favo de mel atípico; **F)** mosaico de microscopia confocal ao nível da junção dermoepidérmica onde se observam ao centro múltiplas estruturas refringentes compatíveis com a presença de células inflamatórias; **G)** mosaico de microscopia confocal ao nível da derme onde se observa a presença de feixes perpendiculares de colagénico compatíveis com alterações de elastose solar.

pele normal adjacente (4/4); de queratinócitos atípicos isolados em 7/9 lesões de QA e em nenhum dos locais de pele normal adjacente; de células inflamatórias em 8/9 lesões de QA e em todos os locais de pele normal (4/4); e de elastose solar em 4/9 lesões de QA e em nenhum dos locais de pele normal adjacente. Estes resultados evidenciam, por um lado, a presença de quatro dos critérios de diagnóstico considerados em 55% das lesões de QA analisadas e, por outro, a presença de queratinócitos atípicos e de células inflamatórias em todas as áreas de pele adjacente ("campo de cancerização") analisadas (Fig.s 3 e 4).

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos neste estudo observacional confirmam a hipótese da existência de alterações subclínicas na pele adjacente (≈ 1 cm) às lesões de queratose actínica (QA), validando o conceito de 'campo

de cancerização' aplicado à pele para referir clones de células geneticamente alteradas situados em áreas de pele de aparência normal contíguas a campos de células neoplásicas, com potencial para se expandir e originar carcinomas.

Este conceito é consubstanciado pelo trabalho de Zalaudek *l* e colegas,¹² em que os autores, baseando-se em dados preliminares sobre atipia queratinocítica, apresentam as alterações do dano actínico na pele classificadas em 3 graus, e a sua deteção por avaliação clínica, dermatoscopia, microscopia confocal e histologia. Assim, as QA de grau I caracterizam-se microscopicamente por áreas focais de padrão em favo de mel atípico alternadas com áreas de padrão em favo de mel típico e preservado, tal como observado em áreas de pele aparentemente normal (Tabela 3).^{12,37} Estes dados legitimam a técnica de microscopia confocal para a deteção *in vivo* de alterações de dano actínico em pele clinicamente normal. Uma limitação desta técnica prende-se, no entanto, com o facto de a

Artigo Original

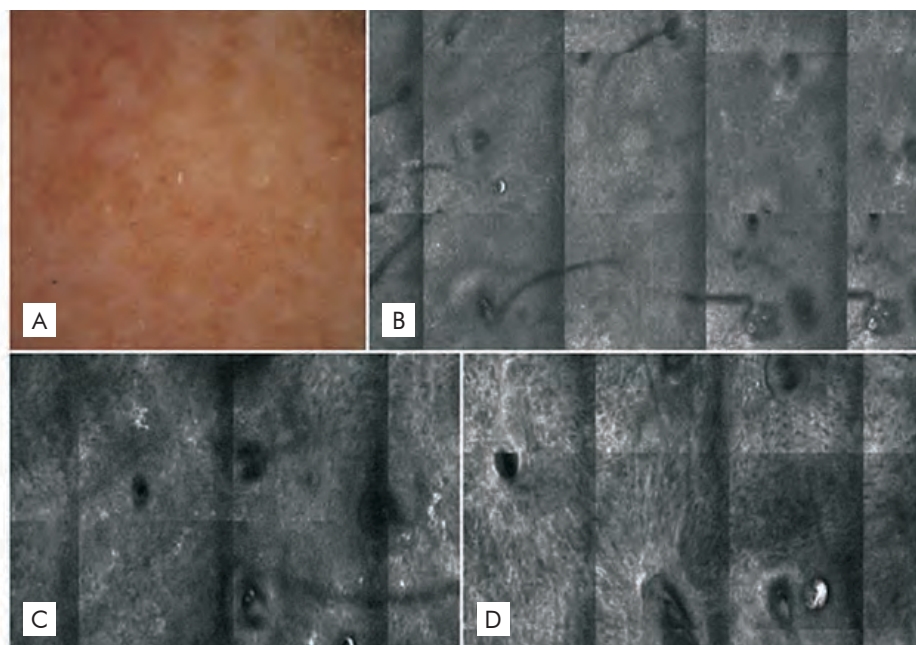


Fig 4 - Imagens de microscopia confocal de pele aparentemente normal ("campo de cancerização") situada a 1 cm de uma queratose actínica (QA). **A**) Imagem dermatoscópica onde se observam aberturas foliculares queratóticas em fundo eritematoso; **B**) mosaico de microscopia confocal ao nível intraepidérmico onde se observa um padrão em favo de mel típico com áreas centrais com atipia; **C**) mosaico de microscopia confocal ao nível intraepidérmico onde se observa a presença de múltiplas estruturas refringentes compatíveis com a presença de células inflamatórias; **D**) mosaico de microscopia confocal ao nível da junção dermoepidérmica onde se observa a presença de padrão em favo de mel atípico.

Tabela 3 - Correlação clínica, confocal e histológica dos diferentes tipos de QA. Adaptado de Zalaudek et al¹².

ASPECTO CLÍNICO	MICROSCOPIA CONFOCAL	HISTOLOGIA
QA ligeiramente palpável (melhor sentida do que observada)	Áreas focais de padrão em favo de mel atípico ao nível da camada espinhosa.	Atipia focal de queratinócitos no terço inferior da epiderme.
QA moderadamente espessa	Atipia difusa dos queratinócitos a envolver quer a camada espinhosa quer a camada granulosa; queratinócitos com diferentes tamanhos e formas.	Atipia focal de queratinócitos a envolver pelo menos os dois terços inferiores da epiderme, hiperqueratose focal alternando com ortoqueratose e paraqueratose.
QA hipertrófica	Padrão em favo de mel atípico, grande pleomorfismo queratinocitário com áreas de desarranjo arquitetural.	Atipia difusa dos queratinócitos a envolver toda a epiderme, paraqueratose, acantose, papilomatose e envolvimento dos anexos.

mesma não estabelecer a dimensão e profundidade do dano actínico e, conseqüentemente, não permitir avaliar até onde se deve tratar.

"TRATAR OU NÃO TRATAR"

Atualmente, é impossível prever que lesões de QA vão evoluir para CEC invasor e metastático. Assim, há quem defenda o tratamento imediato de todas as

QA,^{3,25} e quem advogue uma atitude mais expetante.⁵

Um número cada vez maior de especialistas defende que a QA deveria ser interpretada como um biomarcador indicativo de que o doente se encontra em risco de desenvolver cancro da pele.²⁴ Os mesmos especialistas defendem que, dado o carácter displásico das QA e seu potencial risco de evolução para CEC, todos os doentes com marcado fotoenvelhecimento e com várias QA devem ser tratados o mais precocemente possível, ou pelo menos vigiados anualmente.

Existe atualmente uma vasta gama de opções terapêuticas disponíveis para o tratamento das QA, estando também disponíveis *guidelines* recentes emitidas pelo EDF (*European Dermatological Forum*) e um algoritmo de tratamento para as QA.²⁵ As opções terapêuticas dividem-se em tratamentos dirigidos à lesão e tratamentos dirigidos ao campo de cancerização. As terapêuticas dirigidas às lesões de QA têm por objetivo a sua destruição, sendo aplicáveis sobretudo ao tratamento de lesões isoladas ou de lesões hiperqueratóticas. No entanto, não tratam a zona com alterações pré-neoplásicas adjacentes à lesão, estando por isso associadas a uma maior taxa de recorrências de novas lesões que podem emergir nestas zonas não tratadas. As terapêuticas dirigidas ao campo de cancerização, por seu lado, visam não só eliminar lesões visíveis como também tratar lesões subclínicas presentes na zona adjacente às lesões.¹² A escolha do tratamento dependerá, não só do número, tamanho, duração e localização das lesões, como também da adesão dos doentes à terapêutica e das suas condições de saúde gerais e resultado cosmético. Transversal a todos os tratamentos, o comportamento preventivo em relação à exposição solar e o uso regular de protetor solar são fatores imprescindíveis na redução do número de QA clinicamente visíveis.

CONCLUSÃO

As queratoses actínicas têm diversas formas de manifestação clínica e uma evolução natural imprevisível. Pode estabelecer-se o paralelismo de que estas lesões estão para os tumores queratinocitários como os nevos displásicos estão para os tumores melanocíticos, sendo que o risco de progressão para carcinoma espinocelular é superior. O diagnóstico destas lesões é, na grande maioria dos casos, clínico ou auxiliado por dermatoscopia, devendo a biópsia ser reservada para casos de suspeita de evolução para carcinoma espinocelular.

Devido à atual imprevisibilidade em efetuar um diagnóstico incontestável sobre quais, as lesões de queratose actínica que vão evoluir para carcinoma espinocelular, a adoção de atitudes passivas e expetantes deve ser desencorajada.

A presença de lesões subclínicas com potencial evolutivo poderá explicar o carácter dinâmico da doença e a elevada taxa de recorrências associada aos métodos de tratamento atuais (sobretudo os direccionados à lesão), pelo que o seguimento periódico e contínuo destes doentes é fundamental.³

Agradecimentos: Os autores agradecem à KeyPoint Scientific Consulting o apoio na escrita do artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - an update. *Br J Dermatol.* 2007; 157 Suppl 2:18-20.
2. Marks R, Rennie G, Selwood T. The relationship of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas to solar keratoses. *Arch Dermatol.* 1988; 124:1039-42.
3. Peserico A, Neri L, Calzavara Pinton P, Catricalà C, Pellacani G, Peris K, et al. Key Opinion Leader (KOL) Consensus for actinic keratosis management in Italy: the AKTUAL Workshop. *G Ital Dermatol Venereol.* 2013; 148:515-24.
4. Dréno B, Amici JM, Basset-Seguín N, Cribier B, Claudel JP, Richard MA. Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam™ expert clinicians. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28:1141-9.
5. Schmitt AR, Bordeaux JS. Solar keratoses: photodynamic therapy, cryotherapy, 5-fluorouracil, imiquimod, diclofenac, or what? Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31:712-7.
6. Schmitt AR, Bordeaux JS. Actinic Neoplasia Syndrome and an Update on the Epidemiology of Basal Cell Carcinoma, Squamous Cell Carcinoma, and Actinic Keratosis. *Curr Derm Rep.* 2013; 2:42-7.
7. Lebowhl M. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2003; 149 Suppl 66:31-3.
8. Gupta AK, Cooper EA, Feldman SR, Fleischer AB Jr. A survey of office visits for actinic keratosis as reported by NAMCS, 1990-1999. *National Ambulatory Medical Care Survey. Cutis.* 2002; 70(2 Suppl):8-13.
9. Neidecker MV, Davis-Ajami ML, Balkrishnan R, Feldman SR. Pharmacoeconomic considerations in treating actinic keratosis. *Pharmacoeconomics.* 2009; 27:451-64.
10. Feldman SR, Fleischer AB Jr. Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma revisited: Clinical and treatment implications. *Cutis.* 2011; 87:201-7.
11. Frost CA, Green AC, Williams GM. The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude (Queensland, Australia). *Br J Dermatol.* 1998;139: 1033-9.

Artigo Original

12. Zalaudek I, Piana S, Moscarella E, Longo C, Zendri E, Castagnetti F, et al. Morphologic grading and treatment of facial actinic keratosis. *Clin Dermatol*. 2014; 32:80-7.
13. Martin G, Swanson N. Clinical findings using ingenol mebutate gel to treat actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68(1 Suppl 1):S39-S48.
14. Traianou A, Ulrich M, Apalla Z, De Vries E, Bakirtzi K, Kalabalikis D, et al. EPIDERM Group. Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: A case-control study. *Br J Dermatol*. 2012; 167(Suppl 2):36-42.
15. Fartasch M, Diepgen TL, Schmitt J, Drexler H. The relationship between occupational sun exposure and non-melanoma skin cancer: Clinical basics, epidemiology, occupational disease evaluation, and prevention. *Dtsch Arztebl Int*. 2012; 109:715-20.
16. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42:23-4.
17. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet*. 1988; 1:795-7.
18. Zalaudek I, Giacomel JS, Leinweber B. Squamous cell carcinoma including actinic keratosis, Bowen's disease and keratoacanthoma and its pigmented variants. In: Soyer HP, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Jorj R, editors. *Color Atlas of Melanocytic Lesions of the Skin*. Berlin: Springer Verlag; 2007.p.295-302.
19. Ceilley RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68(1 Suppl 1):S28-S38.
20. Mittelbronn MA, Mullins DL, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Frequency of preexisting actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol*. 1998; 37:677-81.
21. Czarnecki D, Meehan CJ, Bruce F, Culjak G. The majority of cutaneous squamous cell carcinomas arise in actinic keratoses. *J Cutan Med Surg*. 2002; 6:207-9.
22. Green A, Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer*. 1990; 46:356-61.
23. Einspahr JG, Stratton SP, Bowden GT, Alberts DS. Chemoprevention of human skin cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002; 41:269-85.
24. Stockfleth E, Kerl H, Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol*. 2006; 16:599-606.
25. Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H, et al. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: A European consensus. *Eur J Dermatol*. 2008; 18:651-9.
26. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, Luque C, Eide MJ, Bingham SF, et al. Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer*. 2009; 115:2523-30.
27. Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a Queensland community. *J Invest Dermatol*. 2000; 115: 273-7.
28. Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol*. 1986; 115:649-55.
29. Schmitt AR, Bordeaux JS. Solar keratoses: photodynamic therapy, cryotherapy, 5-fluorouracil, imiquimod, diclofenac, or what? Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013; 31:712-7.
30. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. *Cancer*. 1953; 6:963-8.
31. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*. 2003; 63:1727-30.
32. Babilas P, Landthaler M, Szeimies RM. Actinic keratosis. *Hautarzt*. 2003; 54:551-60.
33. Szeimies RM, Torezan L, Niwa A, Valente N, Unger P, Kohl E, et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol*. 2012; 167:150-9.
34. Rosen T, Lebwohl MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68:S2-S9.
35. Ulrich M, Maltusch A, Rówert-Huber J, González S, Sterry W, Stockfleth E, et al. Actinic keratoses: non-invasive diagnosis for field cancerisation. *Br J Dermatol*. 2007; 156 Suppl 3:13-7.
36. Horn M, Gerger A, Ahlgrimm-Siess V, Weger W, Koller S, Kerl H, et al. Discrimination of actinic keratoses from normal skin with reflectance mode confocal microscopy. *Dermatol Surg*. 2008; 34:620-5.
37. Malvey J, Roldán-Marín R, Iglesias-García P, Díaz A, Puig S. Monitoring Treatment of Field Cancerisation with 3% Diclofenac Sodium 2.5% Hyaluronic Acid by Reflectance Confocal Microscopy: A Histologic Correlation. *Acta Derm Venereol*. 2015; 95:45-50.

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

USO DE GLUCOCORTICOIDES EM CASOS DE SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON E NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA NO HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO - MARÇO DE 2007 A AGOSTO DE 2014

Mariana Palazzo Carpena¹, Bruna Maggioni Buseti², Camila Britto Rodrigues², Lílian Moraes Ferreira², Paola Cavalheiro Herbstrith²

¹Médica Endocrinologista, preceptora da Residência de Medicina Interna/Specialist in Endocrinology and Responsible for the Residency in Internal Medicine, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

²Médica Especialista em Medicina Interna/Specialist in Internal Medicine, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

RESUMO – Introdução: A síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica (NET) são reações cutâneas severas, associadas a lesões mucosas e comprometimento sistêmico. Os glicocorticoides foram empregues por muitos anos no tratamento da síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, mas não há evidências que sustentem esta conduta. **Objetivo:** Avaliação da mortalidade em casos de síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica em um grupo de pacientes que fez uso de glicocorticoides sistêmico e em outro grupo não fez uso. **Objetivo secundário:** Descrição da população estudada; avaliação de infecção secundária e complicações extra-cutâneas nos dois grupos de pacientes. **Material e Métodos:** Coorte retrospectiva de pacientes avaliados por meio de consultorias solicitadas ao Serviço de Dermatologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, bem como pelo diagnóstico na internação ou óbito, durante o período de Março de 2007 a Agosto de 2014. **Resultados:** Mortalidade foi de 63.2% no grupo que usou corticoide e 9,1% no grupo que não usou corticoide, com *p* valor de 0,005 (IC 95% 1.79-163.8). Análise multivariada ajustada pelo SCORTEN demonstrou apenas uma tendência, com *odds ratio* para mortalidade no grupo de pacientes que usou glicocorticoides sendo de 7.38 (IC 95% 0.87-161.43) e *p* valor de 0.06. **Conclusão:** Este estudo sugere uma tendência de malefício relacionado ao uso de glicocorticoides para o tratamento dessas doenças, principalmente no que diz respeito à mortalidade.

PALAVRAS-CHAVE – Brasil; Síndrome de Stevens-Johnson; Necrólise epidérmica tóxica; Glicocorticoides.

GLUCOCORTICOID USE IN STEVENS-JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS CASES IN HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO - MARCH 2007 TO AUGUST 2014

ABSTRACT – Introduction: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severe skin reactions associated with mucosal lesions and systemic involvement. Glucocorticoids were used for many years in the treatment of Stevens-Johnson syndrome / Toxic Epidermal Necrolysis, but there is no evidence to support this approach. **Objective:** Assessment of mortality in Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis cases in a group of patients that used systemic glucocorticoids and another group who did not. **Secondary objective:** Description of the study population; review of secondary infection and extra-cutaneous complications in both groups of patients. **Material and Methods:** Retrospective cohort of patients selected by consulting requested to the Dermatology Service of the Hospital Nossa Senhora da Conceição, as well as the diagnosis at admission or death, during the period March 2007 to August 2014. **Results:** Mortality rate was 63.2% in the group that used corticosteroids and 9.1% in the group that did not use steroids, with *p* value 0.005 (95% CI 1.79-163.8). Multivariate analysis adjusted for SCORTEN showed only a trend for harm, with an *odds ratio* for mortality in patients who used glucocorticoids being of 7:38 (95% CI 0.87-161.43) and *p* value 0.06. **Conclusion:** This study suggests a trend for harm associated with glucocorticoids use for treatment of these diseases, especially in regard to mortality.

Artigo Original

KEY WORDS – Adrenal cortex hormones; Brazil; Stevens-Johnson syndrome.

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.

Aprovação Ética/Ethics Approval: Estudo de acordo com as Recomendações de Helsínquia e aprovado pela Comissão de Ética Hospitalar; *Study in accordance with the amended Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee.*

Recebido/Received - Março/March 2015; Aceite/Accepted – Abril/April 2015

Correspondência:

Dr.^a Lillian Moraes Ferreira

Rua André Punte, 92, apartamento 33. Bairro Independência

CEP: 90035-150, Porto Alegre/RS, Brasil

E-Email: lillian_mferreira@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são reações cutâneas severas,¹ sendo decorrentes do uso de medicações em aproximadamente 70% dos casos.² Existem mais de 200 drogas relatadas na literatura como causa de SSJ e NET.² Ambas as doenças podem apresentar-se com uma variedade de lesões primárias de pele, incluindo manchas ou máculas eritematosas ou violáceas, lesões em alvo atípicas, bolhas, erosões e franca necrose da pele. Pacientes com SSJ tem menos de 10% da área de superfície corporal afetada, enquanto a NET é definida com comprometimento maior do que 30% da área de superfície corporal. A sobreposição de SSJ e NET ocorre em pacientes que possuem 10 a 30% da superfície corporal acometida. Em todas essas existe o comprometimento de mucosas.¹ A NET também pode envolver órgãos que são recobertos por epitélio escamoso estratificado, como olhos, cavidade oral, esôfago e vagina. Ocorre em pacientes de todas as idades e é mais comumente vista em imunossuprimidos, infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), portadores de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES), colagenoses e em pacientes que apresentam neoplasias malignas subjacentes.³ Um pior prognóstico se correlaciona com idade avançada, múltiplas comorbidades e maior extensão de envolvimento da pele.² As taxas de mortalidade podem chegar a 10% na SSJ e a 30% na NET.⁴

Na tentativa de dimensionar a gravidade da doença e prever mortalidade foi criado, em 2000, o score SCORTEN (*Severity of Illness Score for Toxic Epidermal*

Necrosis)^{5,6} que deve ser aplicado dentro de 24 horas da admissão do paciente e refeito dentro de 3 dias da mesma de modo a otimizar o valor preditivo desta ferramenta.^{5,7} Tal escore leva em consideração sete parâmetros clínicos: idade maior que 40 anos, frequência cardíaca maior que 120 batimentos por minuto, presença de câncer ou malignidade hematológica, acometimento da epiderme que represente mais de 10% da superfície corporal no primeiro dia da aplicação do escore, nível sérico de uréia maior que 28mg/dL, glicemia maior que 252mg/dL, e bicarbonato menor que 20mEq/L. É fornecido 1 ponto para cada item encontrado, sendo que a mortalidade aumenta a cada ponto adicional. Por exemplo, a pontuação de cinco ou mais itens prediz uma mortalidade de cerca de 90%.⁵ Em geral, o SCORTEN é aceito como um bom preditor de mortalidade e serve, também, como importante ferramenta para facilitar a comparação entre séries de casos em estudos clínicos.⁸

Existe ainda um grande debate a respeito do tratamento ótimo para NET e SSJ. Entretanto, certos aspectos do cuidado dos pacientes são essenciais: identificação da medicação responsável (com interrupção precoce desta) e transferência breve para unidade de queimados para manejo agressivo das lesões de pele.

Os glicocorticoides (GC) foram empregados por muitos anos no tratamento da SSJ/NET, mas não há evidências que apoiem o uso destes. Entre os estudos publicados nos últimos 15 anos, nenhum foi estatisticamente significativo para avaliar redução de mortalidade relacionada ao uso de corticoide, quando comparado apenas com suporte clínico otimizado.

O objetivo do presente estudo é avaliar a mortalidade em pacientes diagnosticados com SSJ/NET no Hospital Nossa Senhora da Conceição no período de março de 2007 a agosto de 2014, comparando o grupo que fez uso de glicocorticoides com grupo que não fez uso de glicocorticoides.

Os objetivos secundários são descrever as características da população com SSJ/NET; avaliar infecção secundária e complicações extra-cutâneas no grupo que fez uso de glicocorticoides e no grupo que não fez uso de glicocorticoides.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo realizado a partir de pesquisa desenvolvida no Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, cujo delineamento é retrospectivo comparativo com utilização de dados secundários.

Foram incluídos no estudo pacientes avaliados por meio de consultorias solicitadas ao Serviço de Dermatologia, bem como, pelo diagnóstico de causa de internação / óbito (patologias de CID 10: L51.1 e L51.2), durante o período já descrito.

Como critérios de exclusão, foi considerado o uso de corticoesteroides previamente ao desenvolvimento dos sinais e sintomas de Síndrome de Stevens-Johnson ou Necrólise Epidérmica Tóxica; além dos pacientes que, após avaliação pelo profissional do serviço de Dermatologia, tiveram o diagnóstico descartado.

A amostra foi calculada baseada em dados encontrados na literatura em relação à diferença de mortalidade entre grupos, assumindo-se uma diferença de 22%. Para se obter um poder estatístico de 80% e nível de significância de 0.05, foi utilizado o programa WINPEPI, sendo necessária a inclusão de 322 pacientes (161 em cada grupo).⁹

A coleta de dados foi realizada através de pesquisa no prontuário eletrônico do Hospital Nossa Senhora da Conceição, acessando o sistema de consultorias do Serviço da Dermatologia para pacientes internados no período de março de 2007 a agosto de 2014, bem como pela busca dos CID10: L51.1 e L51.2 no momento da alta hospitalar/óbito de pacientes durante este mesmo período. Para cada paciente incluído, foi preenchido um questionário.

Em relação à análise estatística, o banco de dados foi estruturado no software JMP 9.0. Foram realizadas análises univariada e multivariada. As variáveis quantitativas com distribuição normal foram avaliadas pelos testes paramétricos Anova ou Teste T (*Student*); As com distribuição não normal foram analisadas utilizando-se o teste de *Kruskal-Wallis*. Para as variáveis qualitativas foram utilizados os testes de χ^2 ou o teste exato de *Fisher*.

RESULTADOS

Perfil dos pacientes

Após a coleta de dados, os pacientes foram divididos em dois grupos para comparação, quais sejam: grupo de pacientes que fez uso de GC sistêmicos durante o curso da doença e grupo de pacientes que não fez uso de GC. O tipo de corticoesteroide administrado, dose e período de tratamento não estão contemplados neste estudo, visto que muitos dos pacientes incluídos apresentaram choque séptico na evolução da doença, sendo realizada alteração no tipo e dose do medicamento, além de prolongar o uso devido ao quadro de sepse. O perfil dos pacientes (Tabela 1) foi semelhante entre os dois grupos na maioria dos critérios estudados, com mediana de idade de 47 anos no grupo que usou corticoide [intervalo interquartil (IIQ) 42-65 anos] e 54 anos no grupo que não usou corticoide (IIQ 36-58 anos), com p valor 0.514. No grupo que usou corticoide, 63%

Tabela 1 - Perfil dos pacientes por grupo de estudo.

CARACTERÍSTICA	GRUPO CORTICOIDE	GRUPO NÃO-CORTICOIDE	P VALOR
Idade (Mediana, IIQ)	47 (42-65)	54 (36-58)	0.514
Sexo masculino (%)	12 (63%)	9 (82%)	0.270
HIV (%)	7 (37%)	5 (45%)	0.930
LES	0	0	-
TMO	0	0	-
SCORTEN (Mediana, IIQ)	3 (2-5)	1.5 (1-2.25)	0.018

Artigo Original

dos pacientes eram do sexo masculino, enquanto no grupo que não usou corticoide, 82% eram do sexo masculino, p valor de 0.270. Quanto à presença do vírus da imunodeficiência humana (HIV), no grupo que fez uso de GC, 37% apresentavam o vírus, enquanto no grupo que não fez uso de GC, 45% eram portadores de HIV, com p valor 0.930. Em ambos os grupos, não havia pacientes com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) ou que haviam sido submetidos a Transplante de Medula Óssea (TMO) previamente. Apenas o critério SCORTEN mostrou diferença estatisticamente significativa, com mediana de 3 no grupo que usou corticoide (IIQ 2-5) e de 1.5 no grupo que não usou corticoide (IIQ 1-2.25), com p valor de 0.018.

Causas identificadas

Dentre os medicamentos identificados como possíveis desencadeadores da doença nos pacientes, Fenitoína e Sulfonamidas foram os mais frequentes (Tabela 2).

Tabela 2 - Possíveis causas identificadas.

POSSÍVEL CAUSADOR	FREQUÊNCIA (N)	%
Fenitoína	4	14
Sulfonamidas	3	10
Alopurinol	2	7
Carbamazepina	2	7
Dipirona	2	7
Fenobarbital	2	7
Abacavir	1	3
AINEs	1	3
Amoxicilina	1	3
Atazanavir	1	3
CHAD	1	3
Penicilina Benzatínica	1	3
Outras	9	30

Análise univariada

Quando comparados os desfechos mortalidade, infecção secundária e complicações extracutâneas entre os grupos de estudo em análise univariada (Tabela 3), o único desfecho que apresentou significância estatística foi mortalidade, sendo de 63.2% no grupo que usou

Tabela 3 - Análise univariada para predição de desfechos entre os grupos.

DESFECHOS	GRUPO CORTICOIDE	GRUPO NÃO-CORTICOIDE	P VALOR (IC 95%)
Mortalidade	63.2%	9.1%	0.005 (1.79-163.8)
Infecção secundária	94.7%	80%	0.267 (0.35-57.1)
Complicações extracutâneas	80%	77.8%	0.640 (0.15-8.59)

corticoide e 9,1% no grupo que não usou corticoide, com p valor de 0.005 (IC 95% 1.79-163.8). Infecção secundária ocorreu em 94,7% dos pacientes que fizeram uso de GC e 80% nos pacientes que não fizeram uso, com p valor de 0.267 (IC 95% 0.35-57.1) e complicações extracutâneas ocorreram em 80% dos pacientes do grupo corticoide e 77,8% dos pacientes do grupo não-corticoide, p valor de 0.640 (IC 95% 0.15-8.59).

Causas de óbito

Conforme o resultado da revisão do prontuário dos pacientes que evoluíram a óbito, a causa mortis (Tabela 4) mais frequentemente citada foi Septicemia não especificada (CID10 A41.9), em 41,7% dos pacientes, seguida por Necrólise Epidérmica Tóxica (CID10 L51.2) e Doença pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) não especificada (CID10 B24), em 16,7% dos pacientes cada.

Tabela 4 - Causas de óbito.

CAUSA DO ÓBITO (CID 10)	FREQUÊNCIA (N)	%
Septicemia não especificada (A41.9)	5	41.7
Necrólise Epidérmica Tóxica (L51.2)	2	16.7
Doença pelo HIV não especificada (B24)	2	16.7
Septicemia por Candida (B37.7)	1	8.3
Choque não especificado (R57.9)	1	8.3
Fasceite não classificada em outra parte (M72.5)	1	8.3

Análise Multivariada

Tendo em vista que obtivemos significância estatística para o desfecho mortalidade com a análise univariada, realizamos então a análise multivariada

Tabela 5 - Modelo Multivariado para predição de mortalidade em pacientes com SSJ ou NET que usaram glicocorticoide ajustado pelo SCORTEN.

VARIÁVEL	OR (IC 95%)	P VALOR
Uso de glicocorticoide	7.38 (0.87 – 161.43)	0.06
SCORTEN	1.77* (1.02 – 3.8)	0.03

*por unidade adicional do SCORTEN

ajustada pelo SCORTEN (Tabela 5), na tentativa de confirmar a significância estatística, o que não ocorreu, demonstrando apenas uma tendência, com *odds ratio* (OR) para mortalidade no grupo de pacientes que usou GC sendo de 7.38 (IC 95% 0.87-161.43) e p valor de 0.06.

DISCUSSÃO

Corticoesteroides inibem uma ampla variedade de processos intracelulares modificando a resposta imune e inflamatória e têm sido utilizados para manejo de SSJ e NET há mais de 30 anos.⁹ Alguns relatos mostram benefício com o uso dos mesmos. No entanto, a preponderância de opiniões na literatura sustenta que os corticoesteroides devem ser evitados.⁵

Alguns relatos de caso e pequenas séries de pacientes sugerem que corticoides sistêmicos contribuem para redução na taxa de mortalidade, sem aumento da duração da doença. Outras investigações não evidenciaram diferenças nas taxas de mortalidade e complicações infecciosas nos pacientes que vinham em uso de glicocorticoides comparados com aqueles que não os usavam.⁶

Alguns estudos mostram que, em condições restritas, altas doses (orais ou parenterais) de dexametasona, prednisona ou prednisolona podem ser administradas na admissão, porém não devem ser usadas por mais de 48 horas, pois tratamentos mais prolongados estão associados com um aumento dramático na mortalidade e morbidade por NET. Além disso, quando mais de 20% da superfície corporal está envolvida, terapia com corticoesteroides é contra-indicada devido aumento no risco de sepse.⁶

No entanto, um estudo retrospectivo recente, baseado em uma ampla coorte de pacientes, o EuroSCAR, mostrou uma tendência a um efeito benéfico.¹⁰

Os resultados encontrados no presente estudo são desfavoráveis à utilização de glicocorticoides no curso de SSJ e NET, indo ao encontro da literatura atual, na qual há predomínio de opiniões contra o seu uso.

A análise multivariada para predição de mortalidade em pacientes com SSJ ou NET que usaram glicocorticoides ajustada pelo SCORTEN evidenciou tendência a aumento da mortalidade nesse grupo, OR 7,38 (0,87-161,43) p 0,06. Esse resultado é semelhante aos encontrados em outros estudos já publicados como, por exemplo, o estudo de *Helebian et.al* de 1986 (mortalidade de 66% vs. 33%), o de *Kelemen et al* de 1995 (mortalidade de 50% vs. 3%) e o de *Yang et al* de 2009 (mortalidade de 27% vs. 16,7%).⁹

Os estudos supracitados, a exemplo do atual, são retrospectivos e com amostra pouco representativa, demonstrando assim a limitação da análise dessas patologias e seu tratamento devido sua baixa incidência na população em geral.

Outro ponto importante a ser discutido é a concordância das principais drogas causadoras de SSJ e NET, encontradas no estudo, em comparação com as já consagradas. As drogas descritas na literatura são representadas, principalmente, por sulfonamidas, anticonvulsivantes aromáticos (fenobarbital, fenitoína e carbamazepina), AINES, alopurinol e outros antibacterianos.⁶ Assim, as mais notórias causas identificadas no atual trabalho foram fenitoína e sulfonamidas, seguidas de alopurinol, carbamazepina, dipirona e fenobarbital.

Além disso, é importante salientar que a alta prevalência de HIV entre os pacientes do estudo é compatível com as fontes literárias que afirmam que o risco de desenvolver erupções por drogas e NET é considerado aumentado em pacientes com HIV, com incidência de 1 para 1000 pessoas-ano.¹¹ Esse fenômeno pode ser explicado, em parte, por uma maior exposição a drogas com risco elevado em pacientes com HIV. Porém, a própria infecção pelo HIV pode predispor ao desenvolvimento de NET, bem como de erupções por drogas em geral.¹¹

CONCLUSÃO

O uso de glicocorticoides no tratamento de SSJ/NET é um assunto bastante debatido e ainda permanece controverso na literatura. Os resultados do presente trabalho mostraram-se desfavoráveis ao uso destes, indo ao encontro de outros trabalhos recentes. Houve aumento da infecção secundária e complicações extracutâneas relacionadas ao uso da medicação, sem

Artigo Original

alcançar significância estatística, além de demonstrar uma tendência ao aumento da mortalidade.

Devido à baixa prevalência destas patologias, planejamos dar seguimento ao trabalho nos próximos anos, contemplando detalhes como tipo e dose dos glicocorticoides e duração do uso destes, ampliando a amostra e visando, dessa forma, torna-lo um estudo mais completo e de significância estatística.

BIBLIOGRAFIA

1. Scott W, Cotliar J. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of treatment options. *Dermatol Therap.*2011; 24: 207-18.
2. Knowles S, Shear NH. Clinical risk management of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. *Dermatol Therap.*2009; 22:441-51.
3. Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper A. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 66:995-1003.
4. Longo DL, editor. *Medicina Interna de Harrison*. 18. ed. Porto Alegre: AMGH; 2013.
5. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56:181-200.
6. Paquet P, Piérard GE. New insights in toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome): clinical considerations, pathobiology and targeted treatments revisited. *Drug Saf.* 2010; 33:189-212.
7. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment" *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69:187-e1.
8. Ousmane F, Roujeau JC. Treatment of Epidermal Necrolysis with High-Dose Intravenous Immunglobulins (IVIg). *Drugs.*2005; 65:2085-90.
9. Roland G, Nelle M, Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A review. *Crit Care Med.* 2011; 39:1521-32.
10. Lee, Haur-Yueh, and Wen-Hung Chung. Toxic epidermal necrolysis: the year in review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.*2013; 13:330-6.
11. Bachot N, Roujeau. JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol journal of clinical dermatology.*2003; 4:561-72.

TERAPÊUTICA FOTODINÂMICA NO TRATAMENTO DO CARCINOMA BASOCELULAR – EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL DE BRAGA

Cristina Resende¹, C. Araújo¹, R. Santos¹, C. Macedo², C. Brito³

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

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

³Chefe de Serviço, Diretora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Head of Department of Dermatology and Venereology, Hospital de Braga, Portugal

RESUMO – Introdução: A terapêutica fotodinâmica é uma técnica que se baseia na aplicação tópica de um agente fotossensibilizante, que após exposição a fonte de luz gera radicais livres, que lesam selectivamente as células pré-neoplásicas e neoplásicas. Está aprovada para o tratamento de queratoses actínicas, doença de Bowen e carcinomas basocelulares. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo para avaliar os resultados obtidos no tratamento do carcinoma basocelular com terapêutica fotodinâmica no Serviço de Dermatologia do Hospital de Braga num período de 10 anos (2003-2013), nomeadamente o resultado cosmético, a satisfação dos doentes, os efeitos secundários e recidivas. **Resultados:** Incluiu-se um total de 161 doentes. No sexo feminino, a idade mediana dos doentes foi de 69 anos e no sexo masculino a idade mediana foi de 68 anos. Relativamente ao sexo, 85 (52,8%) dos doentes eram do sexo feminino e 76 (47,2%) do sexo masculino. No sexo feminino observou-se um predomínio de carcinomas basocelulares na face (n=97; 50,8%), enquanto no sexo masculino observou-se um predomínio no tronco (n=67; 41,1%), sendo que esta diferença foi estatisticamente significativa. A área mediana dos carcinomas basocelulares tratados foi de 20 mm². Todos os doentes referiram uma dor ligeira no momento da irradiação. A recidiva das lesões tratadas foi de 0,5%. **Discussão:** A terapêutica fotodinâmica teve resultados cosméticos excelentes, baixa percentagem de recidiva, poucos efeitos secundários e alta satisfação dos doentes. Contudo, a cirurgia clássica continua a ter um papel fundamental, nomeadamente nos carcinomas basocelulares nodulares e esclerodermiformes, que são contra-indicação à realização da terapêutica fotodinâmica.

PALAVRAS-CHAVE – Carcinoma basocelular; Fármacos fotossensibilizantes; Fotoquimioterapia; Neoplasias da pele.

PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF BASAL CELL CARCINOMA - EXPERIENCE OF BRAGA'S HOSPITAL

ABSTRACT – Introduction: Photodynamic therapy is noninvasive and is based on the topical application of a photosensitizing agent, which after exposure to light source generates free radicals that selectively injure the pre-neoplastic and neoplastic cells. It is approved for the treatment of actinic keratosis, Bowen's disease and basal cell carcinomas. **Methods:** This retrospective study evaluated the results obtained in the treatment of basal cell carcinoma with photodynamic therapy in the Department of Dermatology, Hospital de Braga, during a 10-year period (2003-2013), in particular cosmetic outcome, patient satisfaction, the relapse and side effects. **Results:** A total of 161 patients were included. In females, the median age of patients was 69 years and for males the median age was 68 years. Regarding sex, 85 (52.8%) of the patients were female and 76 (47.2%) were male. In females there was a predominance of basal cell carcinomas on the face (n = 97, 50.8%), while in males there was a predominance in the trunk (n = 67, 41.1%), and this difference was statistically significant. The median area of treated basal cell carcinomas was 20 mm². All patients reported slight pain at the time of irradiation. The recurrence of treated lesions was 0.5%. **Discussion:** Photodynamic therapy had excellent cos-

Artigo Original

metic results, low percentage of recurrence, few secondary effects and high patient satisfaction. However, the classical surgery continues to play a key role, particularly in nodular basal cell carcinoma and morpheaform basal cell carcinoma, which are contraindications to performing the photodynamic therapy.

KEY WORDS – Carcinoma, basal cell; Photochemotherapy; Photosensitizing agents; 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.*

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

Recebido/Received - Dezembro/December 2014; Aceite/Accepted – Abril/April 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 Terapêutica Fotodinâmica (TFD) está aprovada para o tratamento de queratoses actínicas, doença de Bowen e carcinomas basocelulares (CBC), com espessura inferior a 2 mm.¹⁻³ A sua popularidade advém do seu perfil de tolerabilidade aceitável e de apresentar muito poucos efeitos secundários.⁴⁻⁵

O objectivo do nosso estudo foi avaliar os resultados obtidos no tratamento do CBC com TFD no Serviço de Dermatologia do Hospital de Braga, que foi reconhecido em 2006 pela Euro-PDT (*Euro Society for Photodynamic Therapy*) como um Centro de Excelência de TFD.

Em Portugal, o CBC é o tumor mais frequente, com uma incidência de 70 casos/100000 habitantes, com uma distribuição equilibrada por ambos os sexos, semelhante a outros países Europeus.^{6,7} A excisão cirúrgica era o tratamento de escolha do CBC tanto no tipo superficial, como no nodular, tendo por vezes resultados cosméticos pouco satisfatórios.⁶⁻⁸ A TFD tem vantagens em relação à cirurgia clássica por causar uma destruição mínima de tecido sã em volta da lesão, devido à melhor penetração do fotossensibilizador no tecido neoplásico.¹ É a primeira escolha para o tratamento de CBC superficiais (espessura < 2 mm), principalmente

em áreas extensas ou áreas anatómicas mais estéticas, em que o risco de formação de cicatrizes hipertróficas e quelóides é maior quando se usa a cirurgia ou a crioterapia.^{1,6} Podem ser tratadas múltiplas lesões simultaneamente, sem qualquer dose cumulativa, nem do produto, nem da radiação.^{1,6}

Os efeitos laterais mais frequentes da TFD são a dor (sensação de queimadura), a formação de crosta, edema discreto e eritema. Os efeitos secundários mais raros são a formação de bolhas e a supuração/necrose.¹⁻³ Os efeitos tardios podem incluir a hipopigmentação e a hiperpigmentação, que são geralmente transitórias.^{1,3}

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo para avaliar os resultados obtidos no tratamento do CBC com TFD no Serviço de Dermatologia do Hospital de Braga num período de 10 anos (2003-2013). Avaliaram-se dados epidemiológicos: idade, sexo, localização, a dimensão das lesões, a coexistência de outras lesões tratadas, o resultado cosmético, a satisfação dos doentes, bem como os efeitos secundários e as recidivas.

Um consentimento informado foi obtido em todos os doentes antes da realização de cada sessão de TFD, explicando o procedimento e os possíveis efeitos secundários do tratamento.

Todas as lesões clínicas sugestivas de CBC superficial foram comprovadas histologicamente e foram excluídos todos os CBC nodulares. Os doentes foram submetidos a um ciclo de TFD, constituído por 2 sessões, com um intervalo de 7 dias entre as duas sessões. O protocolo usado foi: curetagem prévia das lesões sempre realizada por dermatologista experiente, aplicação de metil aminolevulinato (MAL) creme 160 mg/g sobre a lesão e ultrapassando os limites visíveis da lesão em 5-10mm, numa espessura aproximadamente de 1mm, sob oclusão, durante 3 horas. Efectuou-se a irradiação posterior com fonte de luz vermelha com comprimento de onda 630nm, na dose de 37 J/cm².

Os doentes foram avaliados 3 meses após a realização de TFD e se necessário repetiu-se um novo ciclo de tratamento.

O *follow-up* para o CBC foi realizado por um período mínimo de 5 anos, sendo bianual nos primeiros 2 anos e anual nos últimos 3 anos.

Os CBC recorrentes foram tratados com outro ciclo de TFD sempre que necessário ou com cirurgia clássica, no caso de surgir um componente nodular associado.

A análise estatística foi realizada com SPSS (versão 21).

RESULTADOS

No período compreendido entre 2003 e 2013, trataram-se 161 doentes com o diagnóstico de CBC, que corresponderam a 27,6% dos doentes tratados. Foram tratados 326 CBC, que corresponderam a 16,6% de todas as lesões tratadas.

Dos doentes tratados por CBC, no sexo feminino a idade mediana foi de 69 anos e no sexo masculino a

idade mediana foi de 68 anos.

Relativamente à distribuição por sexos, 85 doentes (52,8%) eram do sexo feminino e 76 (47,2%) do sexo masculino. No sexo feminino, observou-se um predomínio do CBC na face (n=97; 62,2%), enquanto no sexo masculino observou-se um predomínio do CBC no tronco (n=67; 39,4%). A distribuição das lesões por localização não foi independente do sexo ($\chi^2=18,9$; $p<0,01$). A Tabela 1 mostra a localização das lesões tratadas por TFD, em ambos os sexos.

A área mediana das lesões tratadas foi de 20 mm² para os CBC, mas as áreas tratadas variaram de poucos milímetros a vários centímetros.

Dos doentes tratados por TFD, 546 doentes realizaram TFD apenas por um diagnóstico; 37 doentes tinham pelo menos dois diagnósticos, sendo que a associação mais frequente foi queratoses actínicas (QA) e CBC em 37 doentes.

Durante a irradiação com a luz vermelha, os doentes referiam sensação de queimadura ou dor, de intensidade ligeira a moderada, tolerável, minimizada pela presença da enfermeira, ou através de um programa de relaxamento de musicoterapia efectuado por uma psicóloga, não tendo sido requerida anestesia em nenhum doente. No período imediato, e nas primeiras 24 a 72 horas registaram-se na maioria dos doentes eritema e edema local ligeiros. Não houve registo de infecções secundárias.

Os resultados estéticos decorrentes da TFD foram considerados excelentes na totalidade dos casos, quer pele equipa médica, quer pelos próprios doentes.

Observou-se uma recidiva dos CBC tratados por TFD de 0,5%, sendo que todas as recidivas ocorreram durante o primeiro ano de *follow-up*. Os resultados cosméticos foram excelentes, sendo em alguns casos mais notória a cicatriz da biópsia que o resultado da TFD.

As Figs. 1 e 2 mostram a evolução de dois casos de CBC tratados no Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital de Braga.

Tabela 1 - Lesões tratadas por TFD, por localização em ambos os sexos – casos (%).

	Face	Couro cabeludo	Tronco	Dorso	Mãos	Pés	Braços	Pernas	TOTAL
Sexo feminino	97 (62,2)	14 (8,97)	10 (6,41)	16 (10,3)	1 (0,64)	3 (1,92)	9 (5,8)	6 (2,8)	156 (100)
Sexo masculino	28 (16,5)	12 (7,1)	67 (39,4)	36 (21,2)	1 (0,59)	4 (2,4)	14 (8,2)	8 (4,7)	170 (100)

Artigo Original

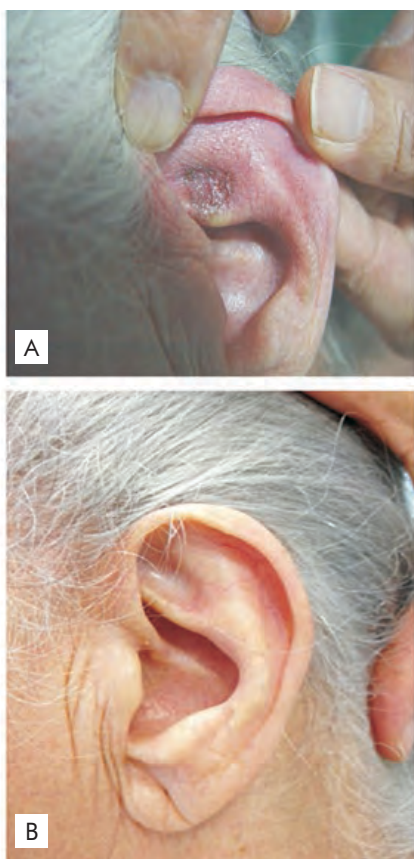


Fig 1 - CBC superficial localizado no pavilhão auricular esquerdo. **A** - Antes da TFD. **B** - *Follow-up* de 7 anos após a realização de TFD.

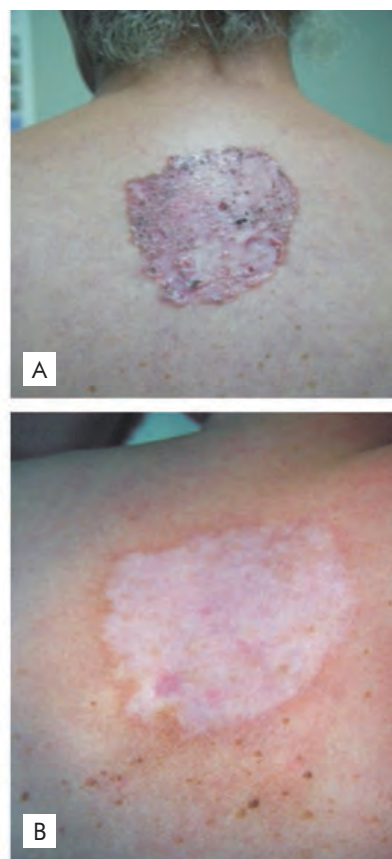


Fig 2 - CBC superficial, de grandes dimensões, localizado no dorso. **A** - Antes da TFD. **B** - Hipopigmentação residual após 5 anos de TFD.

DISCUSSÃO

A TFD demonstrou ser um tratamento eficaz, bem tolerado, seguro e com excelentes resultados cosméticos, tendo-se obtido taxas de sucesso comparáveis às descritas na literatura, que demonstram taxas de clearance das lesões aos 3 meses de 92-97% para o CBC superficial.⁵

A crescente incidência e morbidade associada ao CBC têm levado à investigação de novas formas de tratamento.³ A escolha do tratamento do CBC depende de vários factores: tipo e subtipo clínico e histopatológico, dimensão, número de lesões, lesão primária ou recorrente, idade, estado geral do doente e possível resultado estético do tratamento proposto.³

A TFD consiste na ativação de substâncias fotossensíveis, por uma fonte de luz, com a geração de espécies citotóxicas de oxigénio e de radicais livres, promovendo a destruição selectiva dos tecidos alvo.³ Ocorre uma interacção entre luz visível não ionizada, com

um determinado comprimento de onda e um agente fotossensibilizante tóxico ou sistémico, com potencial terapêutico para eliminação de células tumorais, através de mecanismos directos (apoptose e/ou necrose) e indirectos (resposta imune e inflamatória).³

Para se obterem os melhores resultados com o MAL é necessária uma preparação prévia da lesão, com uma curetagem superficial para remoção das crostas e escamas do estrato córneo.¹ Seguidamente é aplicado o creme MAL numa camada uniforme.^{1,5,8} A área é coberta por um penso oclusivo durante 3 horas.^{2,5} Neste tempo o MAL vai levar à acumulação de porfirinas fotoactivas na célula tumoral, tornando-a sensível à activação pela luz.^{1,5} Para que o MAL possa atuar é necessário a irradiação com uma fonte de luz vermelha durante 7 minutos.^{1,5} As porfirinas fotoactivas quando activadas pela luz vermelha, na presença de oxigénio levam à formação de espécies reactivas de oxigénio, conduzindo à morte da célula neoplásica.^{5,8}

Das múltiplas escolhas terapêuticas para o

tratamento do CBC, nomeadamente o tipo superficial a TFD mostra ser a primeira escolha quando se está perante tumores muito extensos ou em áreas anatómicas mais estéticas, principalmente a face, em que o risco de formação de cicatrizes hipertróficas ou queloides é maior, quando se usa a crioterapia ou a cirurgia.^{1,5,8} A TFD só pode ser usada para tratar tumores com espessura inferior a 2 mm.^{5,8} Contudo, podem ser tratadas múltiplas lesões simultaneamente sem qualquer dose cumulativa, nem do produto, nem da radiação, assim como serem efectuados múltiplos tratamentos.^{2,4-8} Como é uma técnica pouco invasiva o doente não necessita de ficar hospitalizado, sendo por isso, um procedimento de ambulatório.¹⁻⁴

Apesar dos bons resultados obtidos deve-se sempre ter em conta que a cirurgia clássica continua a ter um lugar importante na oncologia dermatológica, devendo-se escolher a técnica de intervenção, que melhor se adapta a cada doente e a cada situação.^{4,5}

O efeito secundário mais comum da TFD tópica é a sensação de queimadura durante a exposição à luz.^{2,4,5} A intensidade da dor parece estar relacionada com as dimensões da lesão tratada, sendo restrita à área iluminada e poderá reflectir a estimulação nervosa e/ou lesão tecidual por radicais livres de oxigénio, provavelmente agravada pela hipertermia.^{4,5} Várias técnicas têm sido usadas com o objetivo de diminuir a dor associada à TFD, incluindo anestesia local e arrefecimento, contudo, nenhuma tem demonstrado um grande benefício.^{3,5,8} A técnica de relaxamento por musicoterapia mostrou-se eficaz no nosso estudo em minimizar a dor durante a iluminação.

Os resultados da TFD tópica foram excelentes, o que se deve provavelmente à grande selectividade do mecanismo com incorporação do fotossensibilizante pelo tecido a tratar, com destruição do tecido patológico e preservação de tecido são.^{3,5}

CONCLUSÃO

A TFD trata-se de uma excelente alternativa terapêutica em doentes com impossibilidade, alto risco ou recusa do procedimento cirúrgico, por ser uma técnica minimamente invasiva, possível de realizar em regime de ambulatório e com efeitos secundários mínimos e toleráveis.^{3,5} São também importantes vantagens a possibilidade do tratamento simultâneo de várias lesões numa mesma sessão e o excelente resultado cosmético alcançado, superior a quase todas as outras técnicas de tratamento destas lesões.¹⁻⁵

A eficácia da TFD é limitada no tratamento de lesões profundas (>2mm) e subtipos mais agressivos de BCC.⁵

No nosso estudo verificou-se um ligeiro predomínio do sexo feminino, o que está descrito na literatura.

O *follow-up* dos CBC tratados por TFD é mandatório e é semelhante aos CBC tratados por cirurgia clássica.^{5,8} A TFD também é importante como tratamento combinado de TFD e cirurgia clássica, quando os CBC têm um componente superficial e nodular, respectivamente, mantendo a eficácia que teria a cirurgia clássica isolada, melhorando os resultados cosméticos e aumentando a satisfação dos doentes.^{5,8}

BIBLIOGRAFIA

1. Issa MCA, Manela-Azulay M. Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica. *Ans Brasi Dermatol.* 2010;85; 501-11.
2. Klein A, Babilas P, Karrer S, Landthaler M, Szeimies R-M. Photodynamic Therapy in Dermatology – an Update 2008. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6; 839-45.
3. Babilas P, Landthaler M, Szeimies R-M. Photodynamic therapy in dermatology. *Eur J Dermatol.* 2006;16; 340-8.
4. Braathen LR, Morton CA, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Gerritsen MJP, Gilaberte Y, et al. Photodynamic therapy for skin field cancerization: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26; 1063-6.
5. Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications – actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27; 536-44.
6. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann RD, Klein M, Werner J, et al. Brief S2k guidelines--Basal cell carcinoma of the skin. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013; 11:10-5.
7. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2008; 159:35-48.
8. Matei C, Poteca T, Panea-Paunica G, Georgescu S, Ion R, Popescu S, et al. Photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma. *J Med Life.* 2013;6; 50.

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 antivíricos 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 gastrointestinais Frequentes: náuseas. Pouco frequentes: dispepsia, vômitos, 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-Farmacéutica, S.A.



Elevada comodidade posológica

APENAS 1 POR DIA X 7 DIAS!



Tratamento precoce do Herpes Zoster agudo em doentes adultos imunocompetentes

- Potente inibidor da replicação viral (VZ) ¹
- Resolução rápida das manifestações cutâneas ¹
- Maior prevenção da Nevralgia Pós-Herpética ¹

(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

IECRMC inclusas. RCM disponibilizado a pedido. MSRM. R. Geral 69% e R. Especial 84%. Para mais informações deverá contactar o Titular da AIM.

A. MENARINI PORTUGAL FARMACÉUTICA, 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

MELANOMA? OBSERVE MAIS PERTO

Mota F¹, Lobo I², Mahia Y³, Costa V⁴, Selores M⁵

¹Second year Resident in Dermatology,

²Consultant, Department of Dermatology, Hospital de Santo António – CHP, Portugal

³Anatomopathologist, Laboratório de Anatomia Patológica Dr. Macedo Dias, Porto, Portugal

⁴Senior consultant, Department of Dermatology, Hospital de Santo António – CHP, Portugal

⁵Senior Consultant, Director of the Department of Dermatology, Centro Hospitalar do Porto, Portugal

Dermatology Research Unit, Centro Hospitalar do Porto, Portugal

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, University of Porto, Portugal

RESUMO – Lesões cutâneas pigmentadas por vezes são mal diagnosticadas devido às semelhanças entre as lesões melanocíticas e não-melanocíticas.

Relatamos o caso de um doente com uma lesão pigmentada, clinicamente sugestiva de melanoma. Quando analisada com dermatoscopia, é possível observar características, nomeadamente áreas “leaf-like”, que nos permitem fazer o diagnóstico de carcinoma basocelular pigmentado.

Este caso representa uma situação clínica em que o exame clínico isoladamente pode levar a um diagnóstico incorreto, mas que com o apoio da dermatoscopia foi feito corretamente.

PALAVRAS-CHAVE – Carcinoma basocelular; Melanoma; Dermatoscopia.

MELANOMA? LOOK CLOSER

ABSTRACT – Pigmented skin lesions are sometimes misdiagnosed due to clinical similarities between melanocytic and non-melanocytic lesions.

We report the case of a patient with a pigmented lesion that clinically resembles melanoma. With dermoscopy, observed features, namely leaf-like areas, allowed us to make the diagnosis of pigmented basal cell carcinoma.

This case represents a clinical setting in which clinical examination alone could lead to a misdiagnosis, but with the use of dermoscopy an accurate diagnosis was possible.

KEY WORDS – Carcinoma, Basal cell; Melanoma; Dermatoscopy.

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 - Março/March 2014; Aceite/Accepted – Abril/April 2014

Dermatoscopia

Correspondência:

Dr. Fernando Mota
Department of Dermatology
Hospital de Santo António – CHP
Rua Central 180, Branzelo
4515-498 Melres, Gondomar, Portugal
Tel.: 00351914529411
E-mail: fernandojrmota@gmail.com

Pigmented lesions can be classified into melanocytic or non-melanocytic. Sometimes they are misdiagnosed due to clinical similarities.

Pigmented basal cell carcinomas (BCCs) may be mistaken especially for melanoma because of their similar clinical appearance and their differential diagnosis has a great importance when deciding treatment and prognosis¹. Dermoscopy can be a helpful tool when it is difficult to distinguish pigmented BCC from melanoma and other pigmented lesions. Dermoscopic features for pigmented BCCs are more specific and sensitive facilitating the diagnosis of this tumour. The clinical pdiagnostic rate for BCC is about 60% and dermoscopy increases the diagnostic accuracy up to 90%².

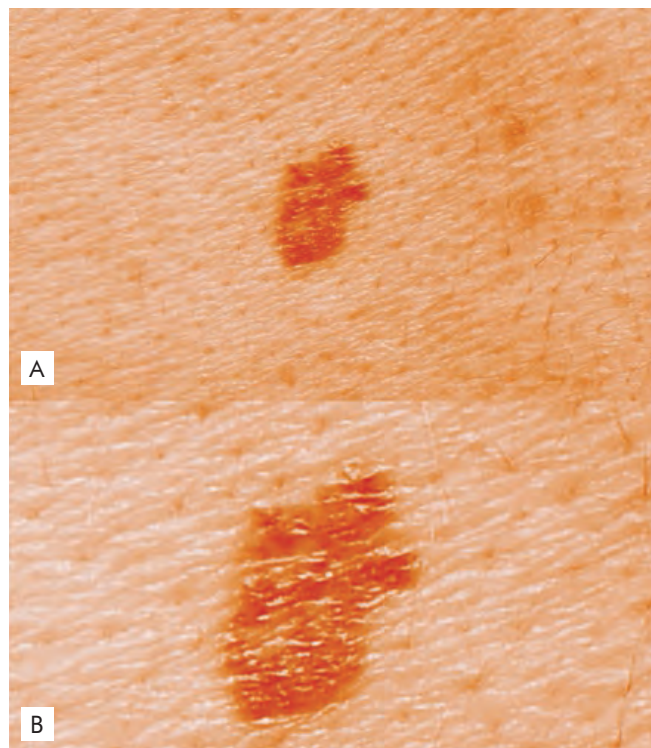


Fig. 1

We present a case of a 62 year-old man, with a prior medical history of type 2 diabetes, arterial hypertension and dyslipidemia. He had a pigmented plaque of brownish color, with 1 x 0,5cm in the lower dorsal area of the trunk for over 6 months.

Clinically, the lesion resembled a melanocytic tumour, specifically a melanoma, due to the brownish color with irregularly distributed pigment, the asymmetry and the irregular borders (Fig. 1). However, when the lesion was analyzed with dermoscopy (also known as epiluminescence microscopy, dermoscopy, and amplified surface microscopy), it was possible to make a more accurate diagnosis based on the following features (Fig. 2): - absence of pigment network, dots, globules or streaks, which are the hallmarks of melanocytic lesions; - presence of lighter, yellow-brown areas in the edges of the lesion with brown to gray-blue discrete bulbous blobs, sometimes forming a leaf-like pattern, that correspond to pigmented epithelial nests observed on histology in the papillary dermis; - observation that the darker areas are in fact gray-blue nests and not brown, as clinically appears. These characteristics allow us to make the diagnosis of a pigmented BCC.

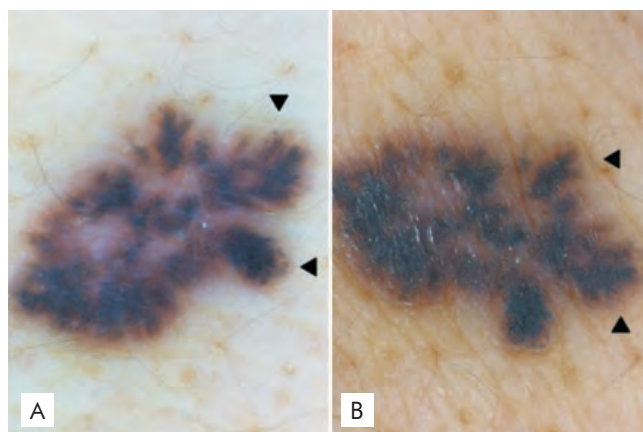


Fig. 2

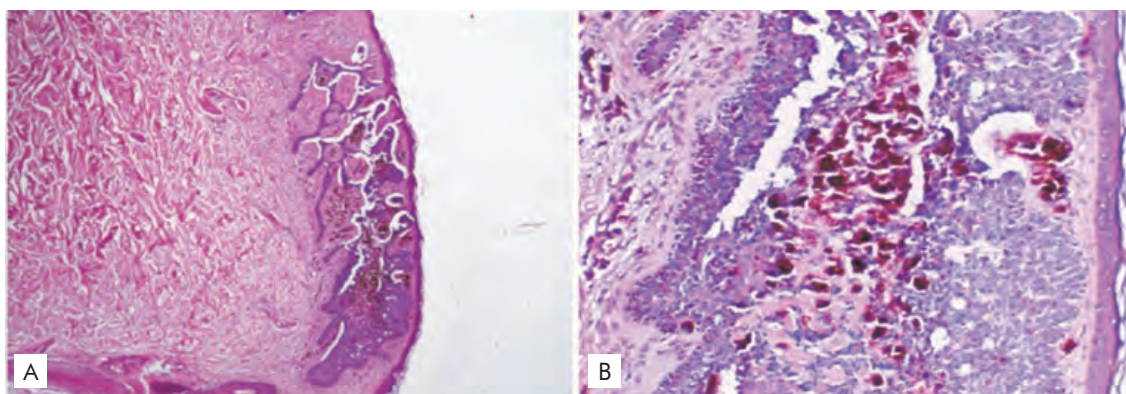


Fig. 3

Surgical excision was performed and histopathology revealed a cutaneous tumoral lesion composed by basophilic cells with peripheral palisading forming tumoral lobules in the dermis with abundant melanotic pigmentation, thus confirming the diagnosis of pigmented BCC (Fig. 3).

There are many publications dealing with the differential diagnosis of pigmented lesions of the skin. Dermoscopy allows the differentiation between melanocytic and non-melanocytic lesions according to the presence or absence of several characteristic structures: aggregated globules, pigment network, branched streaks, homogeneous blue pigmentation (blue nevus), or a parallel pattern (palms, soles, and mucosa) point to a melanocytic lesion^{3,4}. In the absence of these structures, the lesion has to be evaluated for the presence of other features. Arborizing blood vessels (telangiectasia), leaf-like areas, large blue-gray ovoid nests, multiple blue-gray globules, spoke wheel areas, or ulceration point to the diagnosis of a BCC³⁻⁷.

Nowadays, digital dermoscopy has become more and more frequently integrated into everyday clinical practice for dermatologists. The possibility of a more accurate diagnosis, especially when analyzing a tumoral lesion, makes it a valuable instrument with a particular semiology that dermatologists should be trained for.

This case represents a clinical setting in which the clinical examination alone could lead to a misdiagnosis, but with the use of dermoscopy an accurate diagnosis was possible.

REFERENCES

1. Grant-Kels JM, Bason ET, Grin CM. The misdiagnosis of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40:539-48.
2. Steiner A, Pehamberger H, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions, II: diagnosis of small pigmented skin lesions and early detection of malignant melanom. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 17:584-91.
3. Fabiano A, Argenziano G, Longo C, Moscarella E, Specchio F, Lallas A. Dermoscopy as an adjuvant tool for the diagnosis and management of basal cell carcinoma. *G Ital Dermatol Venereol.* 2015 Mar 9 [Epub ahead of print].
4. Puig S, Cecilia N, Malveyh J. Dermoscopic criteria and basal cell carcinoma. *G Ital Dermatol Venereol.* 2012; 147(2):135-40.
5. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48:679-93.
6. Soyer HP, Argenziano G, Ruocco V, Chimenti S. Dermoscopy of pigmented skin lesions (Part II). *Eur J Dermatol.* 2001; 11:483-98.
7. Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, Kopf AW, McCarthy WH, Katz B. Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2000; 136:1012-6.

27 · 29 maio 2016 · Évora

2^o

FÓRUM
IMUNO
LOGIA
JANSSEN

Contamos consigo!



Estrada Consiglieri Pedroso, 69A | Queluz de Baixo | 2734-503 Barcarena | www.janssen.pt
Sociedade por quotas Matriculada na Conservatória do Registo Comercial de Oeiras, sob o n.º10576 | Capital Social €2.693.508,64 | NIF 500189 412
Material elaborado em Junho de 2015 | PHPT/STE/0615/0002



COMBINAÇÃO DE TÉCNICAS SIMPLES PARA RECONSTRUÇÃO DE UM DEFEITO COMPLEXO DA ASA DO NARIZ APÓS CIRURGIA DE MOHS

Tiago Mestre¹, Daniela Cunha², Jorge Cardoso³

¹Interno de Dermatologia e Venereologia/Resident of Dermatology and Venereology

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

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

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Curry Cabral – CHLC, Lisboa, Portugal

RESUMO – Os autores descrevem a combinação de um conjunto de técnicas simples para corrigir um defeito complexo da região malar, sulco nasogeniano e asa nariz. A utilização de um retalho “em dobradiça” de tecido celular subcutâneo permite corrigir a profundidade do defeito, restaurar o contorno anatómico e a posterior utilização de um retalho simples ou enxerto. A utilização do retalho em dobradiça subcutâneo é uma excelente alternativa a retalhos interpolados para a reconstrução de defeitos complexos centro-faciais.

PALAVRAS-CHAVE – Cirurgia de Mohs; Nariz, cirurgia; Neoplasias do nariz, cirurgia; Procedimentos cirúrgicos reconstitutivos; Retalhos cirúrgicos.

COMBINATION OF SIMPLE TECHNIQUES FOR RECONSTRUCTION OF A COMPLEX ALA OF NOSE DEFECT AFTER MOHS SURGERY

ABSTRACT – The authors describe the combination of simple techniques to correct a complex surgical defect of malar area, nasolabial fold and ala of nose. The subcutaneous hinge flap restores the anatomic contour and enables the use of a simple flap or graft for reconstruction of the skin surface. Hinge flaps are an excellent alternative to more complex interpolated flaps for reconstruction of central facial surgical wounds.

KEY WORDS – Mohs surgery; Nose, surgery; Nose neoplasms, surgery; Reconstructive surgical procedures; Surgical flaps.

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

No conflicts of interest.

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

No sponsorship or scholarship granted.

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 - Janeiro/January 2015; Aceite/Accepted – Março/March 2015

Dermatologia Cirúrgica

Correspondência:

Dr. Tiago Mestre

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital Curry Cabral – CHLC

Rua da Beneficência n.º 8

1069-166 Lisboa, Portugal

Tel: +351 21 792 4200

Email: tiago.g.mestre@gmail.com

INTRODUÇÃO

A cirurgia de Mohs oferece a mais alta taxa de cura na excisão de cancro cutâneo não melanoma. A sua utilização em tumores alto risco e/ou recidivantes leva muitas vezes a defeitos cirúrgicos complexos. O nariz com a sua localização central e proeminente, contorno tridimensional, textura variada e função crítica, é uma estrutura vital que na maioria das vezes requer técnicas reconstrutivas complexas em cirurgia oncológica. O cirurgião deve optar pela técnica cirúrgica mais simples que permita o melhor resultado funcional e cosmético.

CASO CLÍNICO

Os autores apresentam o caso de uma doente de 80 anos, com recidiva de um carcinoma basocelular, medindo 20x14mm, localizado no sulco nasogeniano direito, que havia sido excisado por cirurgia convencional 4 anos antes (Fig. 1). A doente foi submetida a cirurgia micrográfica de Mohs, sendo a lesão totalmente removida após 2 estadios e 4 secções. Desta

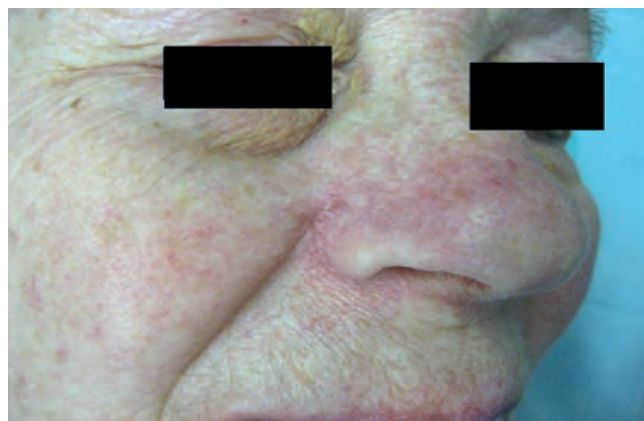


Fig 1 - Placa de dimensões de 20x14mm, em local de excisão de carcinoma basocelular 4 anos antes. A biópsia da mesma foi compatível com carcinoma basocelular.

resultou um defeito cirúrgico medindo 28x18 mm (Fig. 2A), envolvendo 3 subunidades cosméticas (subunidade malar central, asa do nariz e parede lateral nariz) em que a profundidade do defeito se revelava o principal desafio cirúrgico.



Fig 2 - A) Defeito cirúrgico final, muito profundo, com 28x18mm de largura, envolvendo 3 subunidades cosméticas (subunidade malar central, asa do nariz e parede lateral nariz); B) Reconstrução com retalho em dobradiça de tecido celular subcutâneo, retalho de avanço malar e dois enxertos de Burow; C) Resultado no pós-operatório imediato.

Dermatologia Cirúrgica

Os autores optaram pela reconstrução do defeito num único tempo cirúrgico através dum retalho em dobradiça de tecido celular subcutâneo para restauro do contorno (Fig. 2B), seguido de um retalho de avanço malar e dois enxertos de *Burrow*, obtidos a partir dos triângulos de descarga do retalho do avanço malar. O retalho foi desenhado com forma de “C” e elevado, sendo ligeiramente subdimensionado. A componente axial do retalho manteve-se fixa ao músculo subjacente, rebatendo-se sobre o próprio pedículo, à semelhança de uma página de livro. O retalho é então fixado nos vértices e bases laterais com fio absorvível (*vycriil 5/0*[®], *Poliglactina 910* violeta, trançada absorvível, *Ethicon*[®]). A espessura do retalho subcutâneo foi estimada de acordo com o volume necessário à correção do defeito original. Pouca ou nenhuma alteração de contorno foi produzida na área dadora. Posteriormente recorreu-se a um simples retalho de avanço malar, utilizando-se os respetivos triângulos de descarga como enxertos de *Burrow*. Deste modo, permitiu-se reconstruir individualmente cada uma das unidades cosméticas (Fig. 2C). O procedimento cirúrgico foi bem tolerado, sem intercorrências no

pós-operatório e com excelente resultado funcional e cosmético aos 8 meses (Fig. 3).

DISCUSSÃO

Os retalhos em dobradiça podem ser realizados com tecido muscular ou tecido celular subcutâneo. Foram inicialmente descritos por Leonard¹ em 1980 na utilização de tecido muscular para reparação de defeitos da parede torácica e extremidades por Johnson² em 1994 na modalidade de retalhos de tecido celular subcutâneo.

As vantagens da utilização desta simples técnica são a restituição do contorno (correção da profundidade do defeito); o fornecimento de um bom leito vascular para retalhos ou enxertos suprajacentes; a sua reduzida morbidade da região dadora; a boa relação custo-eficácia comparativamente com reparações complexas em vários estádios,³ principalmente em doentes residentes a longas distâncias, com comorbidades e baixas expectativas cosméticas. Por outro lado o retalho em dobradiça confere estrutura, o que de algum modo permite contrariar a normal contração da ferida cirúrgica e dos tecidos circunvizinhos. Este retalho pode ser utilizado em defeitos da asa nariz e região malar, parede nasal, canto interno olho e região malar infra-orbitária. O defeito ideal para aplicação desta técnica tem cerca de 1-3 cm de maior eixo, localização centro-facial, e profundidade suficiente para requer uma reposição de volume a nível do tecido celular subcutâneo, que de outro modo não seria possível apenas com um retalho local ou enxerto.

A maior limitação da reconstrução com retalho em dobradiça é a existência de uma zona dadora apropriada, que evite a criação de um segundo defeito deprimido. Adicionalmente, deve-se evitar realizar um retalho de grande dimensão ou sobredimensionado, pois esse excesso poderá conduzir ao desenvolvimento do efeito “pin-cushioning” da cicatriz.⁴ Devido à extensa alteração da arquitetura dos tecidos, com consequente dificuldade de identificação de eventual recidiva, esta reconstrução deve ser limitada a casos em que se garanta a excisão completado tumor, através da cirurgia de Mohs ou por encerramento diferido após resultado de exame histopatológico.

Apresentamos este caso para ilustrar uma opção de reconstrução de um defeito cirúrgico complexo numa área cosmética e funcionalmente sensível. A utilização de retalhos em dobradiça subcutâneos

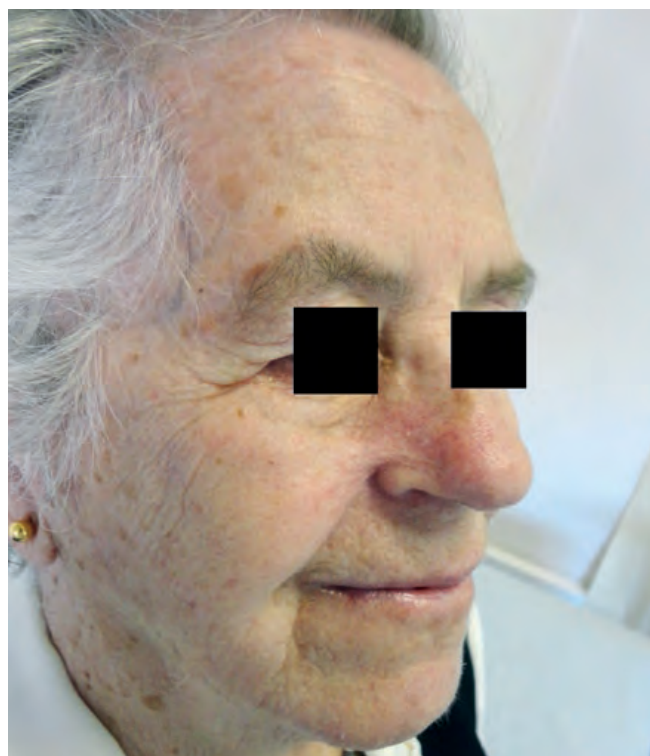


Fig 3 - Resultado aos 8 meses de pós-operatório, com óptimo resultado funcional e cosmético.

Dermatologia Cirúrgica

combinados com outras técnicas simples de reconstrução revela-se uma excelente alternativa a retalhos interpolados para a reconstrução de defeitos complexos centro-faciais.

REFERÊNCIAS

1. Leonard AG. Reconstruction of the chest wall using a deepithelialised "turn-over" deltopectoral flap. *Br J Plast Surg.* 1980; 33:187-9.
2. Johnson TM, Baker S, Brown MD, Nelson BR. Utility of the subcutaneous hinge flap in nasal reconstruction. *J Am Acad Dermatol.* 1994 30:459-66.
3. Salmon P, Mortimer S, Hill S. Muscular hinge flaps: Utility and technique in facial reconstructive surgery. *Dermatol Surg.* 2010; 36:227-34.
4. Braun M, Cook J. Hinge flaps in facial reconstruction *dermatol Surg.* 2007; 33:213-21.

INFECÇÃO POR *NEISSERIA GONORRHOEAE* NA CONSULTA DE IST DO HOSPITAL DE CURRY CABRAL – ANÁLISE RETROSPECTIVA DE 8 ANOS (2006-2013)

Pedro Mendes-Bastos¹, Helena Toda Brito², Isaura Rodrigues³, Teresa Pina³, Cândida Fernandes⁴, Ana Rodrigues⁴, Jorge Cardoso⁵

¹Interno de Dermatovenereologia/Resident of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

²Interna de Dermatovenereologia/Resident of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Distrital de Santarém, Santarém, Portugal

³Assistente Hospitalar Graduada de Patologia Clínica/Graduated Consultant of Clinical Pathology, Serviço de Patologia Clínica, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

⁴Assistente Hospitalar Graduada de Dermatovenereologia/ Graduated Consultant of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

⁵Chefe de Serviço, Director/Consultant Chief and Head of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

RESUMO – Introdução: Assistiu-se nas últimas décadas a um aumento do número de casos de gonorreia notificados na Europa. **Material e métodos:** Foram revistos de forma retrospectiva os processos clínicos dos doentes observados na Consulta de IST do Hospital de Curry Cabral durante o período compreendido entre Janeiro de 2006 e Dezembro de 2013 (8 anos). O rastreio para a infecção por *Neisseria gonorrhoeae* é realizado em todos os doentes de forma sistemática através de técnica de diagnóstico molecular (BD Probetec-SDA system). Os autores procederam à caracterização epidemiológica e sociodemográfica bem como determinação da frequência da infecção por *N. gonorrhoeae* e respectivas localizações. **Resultados:** Durante o período em análise, num universo de 1735 doentes, foi diagnosticada gonorreia em 114 casos (6,6%), 104 em homens e 10 em mulheres, com uma mediana de idades de 29 anos. O diagnóstico de gonorreia verificou-se em 63 homens que têm sexo com homens (HSH) e 41 homens que têm sexo com mulheres. Dos doentes com diagnóstico de gonorreia, 26 eram seropositivos para o VIH (23%). A localização uro-genital foi a mais frequente, com 103 casos, seguindo-se a infecção do recto em 12 doentes e infecção da orofaringe em 9 doentes. De todos estes diagnósticos, 17% ocorreram em localizações nas quais os doentes não referiram sintomas (13 homens e 5 mulheres). **Conclusões:** Os resultados deste trabalho foram semelhantes aos dados publicados recentemente na literatura. Salienta-se o elevado número de casos em HSH. Neste contexto epidemiológico, a identificação deste agente em localizações sem queixas não é negligenciável, realçando a importância do rastreio extragenital em doentes assintomáticos nessas localizações.

PALAVRAS-CHAVE – *Neisseria gonorrhoeae*; Gonorreia; Doenças sexualmente transmissíveis.

NEISSERIA GONORRHOEAE INFECTION IN A STD CLINIC, HOSPITAL DE CURRY CABRAL – 8 YEARS RETROSPECTIVE STUDY (2006-2013)

ABSTRACT – Introduction: There has been in the last decades an increasing number of reported gonorrhea cases in Europe. **Methods:** We retrospectively reviewed the clinical records of patients attending Hospital de Curry Cabral's STD Clinic between January 2006 and December 2013 (8 years). The screening for *Neisseria gonorrhoeae* infection is per-

GEIDST

formed systematically in all patients (molecular diagnosis technique – BD Probetec-SDA system). The authors assessed epidemiological and socio-demographic data and determined the frequency of *N. gonorrhoeae* infection. **Results:** During the reviewed period, out of 1735 patients, gonorrhea was diagnosed in 114 cases (6.6%), 104 men and 10 women, with a median age of 29 years. The diagnosis of gonorrhea was found in 63 men who have sex with men (MSM) and 41 men who have sex with women. Of the totality of patients diagnosed with gonorrhea, 26 were HIV positive (24%). The urogenital site was the most frequent with 103 cases, followed by anorectal in 12 patients and oropharyngeal in 9 patients. Of all these diagnoses, 17% occurred in anatomic sites where patients did not report symptoms (13 men and 5 women). **Conclusions:** The results of this study were similar to data recently published in the literature. The high number of gonorrhea cases in MSM must be highlighted. In this epidemiological context, the identification of this agent in asymptomatic anatomic sites is not negligible, supporting the importance of extragenital screening.

KEY WORDS – *Neisseria gonorrhoeae*; Gonorrhea; Sexually transmitted 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.

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.*

Aprovação Ética/Ethics Approval: Estudo de acordo com as Recomendações de Helsínquia e aprovado pela Comissão de Ética Hospitalar; *Study in accordance with the amended Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee.*

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.
Recebido/Received - Fevereiro/February 2015; Aceite/Accepted – Abril/April 2015

Correspondência:

Dr. Pedro Mendes Bastos

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de Curry Cabral

Rua da Beneficência, n.º 8

1069-166 Lisboa, Portugal

Email: pmendesbastos@gmail.com

INTRODUÇÃO

A gonorreia é uma infecção sexualmente transmissível (IST) causada pela bactéria Gram-negativa *Neisseria gonorrhoeae*. Segundo os dados epidemiológicos mais recentes, é a segunda IST bacteriana mais frequente na Europa. A *N. gonorrhoeae* tem uma afinidade natural para a mucosa do tracto genito-urinário inferior originando mais frequentemente infecção gonocócica uro-genital. Outras possíveis portas de entrada deste agente são as mucosas oro-faríngea, ano-rectal e conjuntival. Embora raras, as suas complicações incluem, nas mulheres, doença inflamatória pélvica, gravidez ectópica e infertilidade e, nos homens, epididimite.¹ Estima-se que a gonococémia disseminada acompanhe 1-3% das infecções mucosas.²

Desde a viragem do milénio que se assistiu a um aumento dos casos notificados de gonorreia em vários países europeus, particularmente em populações consideradas de maior risco como os homens que têm sexo com homens (HSH) e os heterossexuais jovens de ambos os sexos.³⁻⁹

Este aumento pode dever-se a vários factores como rastreios mais frequentes, utilização de métodos diagnósticos mais sensíveis (particularmente técnicas de amplificação de ácidos nucleicos), aumento dos comportamentos de risco em certas subpopulações ou simplesmente optimização das notificações.³ Em Portugal foram notificados 442 casos de infecção gonocócica no período compreendido entre 2009 e 2012, sendo a grande maioria das notificações oriundas da região de Lisboa e Vale do Tejo.¹⁰ De acordo com as actuais

Guidelines Europeias para o diagnóstico e tratamento da gonorreia em adultos¹¹, o esquema terapêutico de 1.ª linha para o tratamento da infecção gonocócica aguda não complicada é a associação de ceftriaxone 500mg por via intramuscular e azitromicina 2g por via oral em toma única. Definir estratégias para controlar o surgimento de gonorreia multi-resistente é actualmente um dos maiores desafios no campo das IST. Em Portugal, já foram reportados casos de *N. gonorrhoeae* resistentes à azitromicina mas não às cefalosporinas, embora já tenham sido detectadas estirpes com diminuição da sensibilidade a esta classe.¹²

OBJECTIVOS

Foi realizado um estudo retrospectivo baseado na análise dos processos clínicos da população observada na Consulta de IST do Hospital de Curry Cabral (HCC) no período compreendido entre Janeiro de 2006 e Dezembro de 2013 (8 anos). Os autores pretendem avaliar a prevalência da infecção por *N. gonorrhoeae* nesta população e proceder a uma caracterização sócio-demográfica e clínico-epidemiológica. Por último, interpretam-se os resultados no contexto nacional, comparando-os com outros estudos semelhantes realizados recentemente em Portugal.

MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa de *N. gonorrhoeae* é efectuada sistematicamente em amostras de urina a todos os doentes observados na Consulta de IST do HCC por Técnica de Amplificação de Ácidos Nucleicos (TAAN). É utilizada a tecnologia "Strand Displacement Amplification Assay" (SDA) em *Real-Time* da *Becton.Dickinson - Probe Tec™ ET. System*, que detecta qualitativamente a *Neisseria gonorrhoeae* após amplificação do alvo "Gene Pilin" do genoma desta bactéria. Para além disso, esta pesquisa é realizada em amostras de exsudado uretral, cervical, oro-faríngeo e ano-rectal quando justificado clínica ou epidemiologicamente. Desde 2013 que a pesquisa de *N. gonorrhoeae* é realizada de forma sistemática a todos os HSH nas 3 localizações pelo menos uma vez por ano, ou mais frequentemente caso se justifique por critérios clínicos ou epidemiológicos. São considerados critérios para definição de caso de infecção gonocócica a positividade da pesquisa de *N. gonorrhoeae* por técnica de diagnóstico molecular SDA em amostra de urina ou amostra de outro produto biológico,

nomeadamente exsudado uretral ou exsudado cervical ou exsudado oro-faríngeo ou exsudado ano-rectal.

Na análise retrospectiva dos processos foram analisadas as seguintes variáveis: género, idade, país de origem, orientação sexual, motivo de consulta, presença de co-infecção com *Chlamydia trachomatis* e seropositividade para o vírus da imunodeficiência humana (VIH).

RESULTADOS

Durante o período compreendido entre Janeiro de 2006 e Dezembro de 2013 (8 anos) foram observados 1735 indivíduos na consulta de IST do HCC, 1336 homens (77%) e 399 mulheres (23%). Destes 1735 indivíduos, todos rastreados, foram diagnosticados 114 casos de gonorreia (prevalência de 6,6%). Dos 114 casos, 104 ocorreram em homens (91,2%) e 10 ocorreram em mulheres (8,8%), com uma mediana de idades de 29 anos. A Fig. 1 ilustra a distribuição por género e por faixa etária dos indivíduos diagnosticados no período do estudo. De acordo com o esperado, a maioria dos casos concentram-se na 3.ª e 4.ª décadas de vida. A Fig. 2 permite avaliar o número de casos diagnosticados em cada ano. À semelhança de outros estudos portugueses,^{13,14} verificou-se um aumento do número de casos até ao ano de 2009. Em 2013 verificou-se uma subida significativa do número de casos diagnosticados (29 casos).

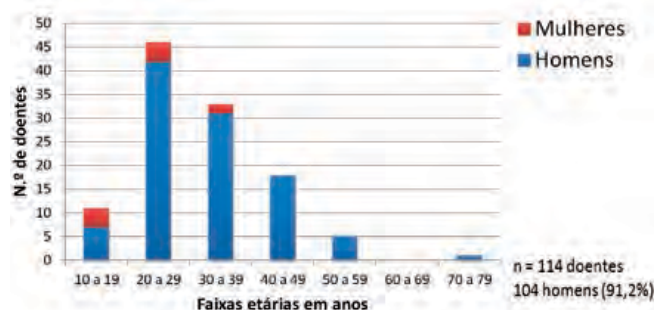


Fig 1 - Distribuição por género e por faixa etária dos diagnósticos de gonorreia na Consulta de IST do HCC de 2006-2013.

Quanto ao país de origem, destacam-se 81% dos casos com naturalidade portuguesa e 13% dos casos naturais dos PALOP e Brasil. Relativamente à orientação sexual, 55% dos casos (63 casos) ocorreram em HSH, 36% (41 casos) em homens que têm sexo com

GEIDST

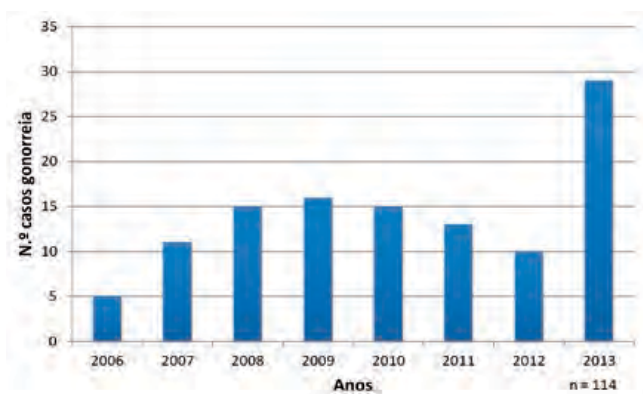


Fig 2 - Número de casos de gonorreia por ano na Consulta de IST do HCC de 2006-2013.

mulheres (HSM) e 9% (10 casos) em mulheres que têm sexo com homens.

A Tabela 1 explicita qual o motivo de ida à Consulta de IST do HCC dos casos de gonorreia diagnosticados no período em análise. Destaca-se que 50% das mulheres diagnosticadas com gonorreia (5 casos) vieram à consulta como contactantes, estando totalmente assintomáticas no momento da consulta; a maioria (83%) dos homens recorreu à consulta por exsudado uretral e 7% por exsudado anal. O diagnóstico nas mulheres foi realizado após PCR *N. gonorrhoeae* positiva na urina (8/10) e no exsudado cervical (2/10). Quanto aos homens, todos foram testados em localização uro-genital (104 indivíduos), 13 foram testados em localização oro-faríngea e 18 em localização ano-rectal (vide Tabela 2). Quanto às positivities extragenitais em homens, verificaram-se 9/13 casos de infecção gonocócica oro-faríngea e 12/18 casos de infecção gonocócica ano-rectal. Na Tabela 2, pode

Tabela 2 - Localizações anatómicas testadas por PCR *N. gonorrhoeae* em homens e respectivas positivities na Consulta de IST do HCC no período de 2006-2013.

LOCALIZAÇÕES ANATÓMICAS (HOMENS)	URO-GENITAL	ORO-FARÍNGEA	ANO-RECTAL
Testadas	104	13	18
Positivas	93	9	12
Positivas assintomáticas	4	5	6

ainda apreciar-se uma taxa de positivities >50% em localizações extragenitais nas quais os indivíduos estavam assintomáticas no momento da consulta (5/9 orofaríngea e 6/12 ano-rectal). Realça-se que todos os homens testados em localizações extragenitais eram HSH e que apenas a partir de 2013 se começou o rastreio nas três localizações anatómicas a todos os HSH consultados. Globalmente, reunindo dados de homens e mulheres, 84% dos diagnósticos de gonorreia no período em estudo foram realizados na presença de sintomas sugestivos e 16% de todos os casos corresponderam a localizações assintomáticas no momento da Consulta de IST (Fig. 3).

A taxa global de co-infecção pela *N. gonorrhoeae* e pela *C. trachomatis* na população observada nesta consulta e no período em análise foi de 21%, o que significa que 24 dos 114 casos de gonorreia ocorreram em doentes simultaneamente infectados por clamídia. A co-infecção pela *N. gonorrhoeae* e pela *C. trachomatis* assumiu uma maior preponderância no sexo feminino, com 7/10 mulheres infectadas simultaneamente contra 17/104 homens. Quanto à seropositividade para o VIH, 21 dos 114 casos já tinham o

Tabela 1 - Motivos de ida à Consulta de IST do HCC dos casos de gonorreia diagnosticados no período de 2006-2013.

SEXO	MOTIVO DE CONSULTA	NÚMERO DE DOENTES	TOTAL DE CASOS POR SEXO
Masculino	Exsudado uretral	80	104
	Exsudado anal	7	
	Contactante assintomático	1	
	Outros	16	
Feminino	Leucorreia	2	10
	Disúria	3	
	Contactante assintomático	5	

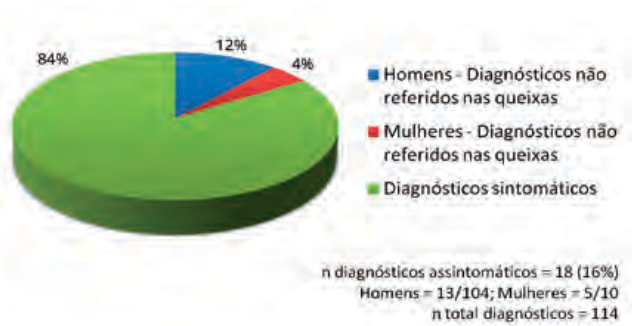


Fig 3 - Diagnósticos de gonorreia "sintomáticos" versus "assintomáticos" na Consulta de IST do HCC no período de 2006-2013.

diagnóstico de VIH prévio ao diagnóstico de gonorreia e outros 5 casos receberam o diagnóstico de novo de infecção pelo VIH concomitantemente; na globalidade, estes 26 doentes seropositivos para o VIH correspondem a 23% dos casos. Todos os doentes seropositivos para o VIH diagnosticados com gonorreia eram do sexo masculino.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os dados epidemiológicos do ECDC (*European Center for Disease Control*) publicados mais recentemente (até 2011) apontam para um número crescente

de casos notificados de gonorreia na Europa, com um pico de 38.779 casos em 2011. Em Portugal, o número de casos notificados tem também crescido, com um pico de 120 notificações também em 2011.³

Os dados apresentados no presente estudo apontam para uma prevalência elevada (6,6%) de infecção por *N. gonorrhoeae* na população observada na Consulta de IST do Hospital de Curry Cabral. As limitações inerentes a uma amostra de doentes que recorreram a uma Consulta de IST não permitem a generalização dos dados obtidos para a população portuguesa geral, mas permitem a avaliação das tendências da incidência desta infeção na população. De acordo com o esperado, a mediana de idades dos doentes foi de 29 anos, concentrando-se a maioria dos casos nas 3.^a e 4.^a décadas de vida. Ao comparar estes dados com outros estudos nacionais recentes^{13,14} constata-se que a prevalência de gonorreia nesta consulta é superior à de outras séries (Tabela 3). Em 2013 verificou-se uma subida significativa do n.º de casos diagnosticados (29 casos), em possível relação com o início de rastreio nas 3 localizações em HSH. Apesar de 13% dos doentes infectados serem naturais dos PALOP ou Brasil, a infeção foi provavelmente contraída em Portugal. A preponderância desta infeção no sexo masculino (aproximadamente 9 homens para 1 mulher) reflecte a maior afluência de homens a esta consulta, salientando-se também que 60,6% dos casos no sexo masculino eram HSH. De facto, verificou-se um número relevante

Tabela 3 - Comparação de resultados do presente estudo sobre infecção por *N. gonorrhoeae* (Consulta de IST do HCC no período de 2006-2013) com dados de estudos portugueses prévios publicados recentemente.

	H. Barreiros et al. 5 anos (2007-2011) CS Lapa, Lisboa	R. Guedes et al. 10 anos (2001-2010) HS João, Porto	Presente estudo 8 anos (2006-2013) H. C. Cabral, Lisboa
Total de casos	n=386	n=29	n=114
Prevalência na consulta	4,3%	0,8%	6,6%
Sexo preponderante	♂ 86%	♂ 83,3%	♂ 91,2%
Origem	Portugal 59%	Portugal 91,7%	Portugal 81%
Idade (mediana)	30	39	29
HSH (%)	48%	14%	60,6%
VIH + (%)	13%	0%	24%
Gonorreia assintomática	-	1,2%	♂ 17% ♀ 50%
Co-infeção gonorreia/clamídia	Global 21% ♂ 18,8% ♀ 33,3%	Global 7%	Global 21% ♂ 16,3% ♀ 70%

GEIDST

de casos em grupos específicos, nomeadamente os HSH, com 55% da totalidade dos casos, e os doentes seropositivos para o VIH que constituem 24% dos casos. A preponderância do sexo masculino nos diagnosticados com gonorreia é semelhante aos dados publicados por Barreiros e colaboradores e Guedes e colaboradores^{13,14}; contudo, a análise da Tabela 3 permite verificar que a percentagem de HSH com gonorreia é significativamente mais elevada nas populações estudadas no Hospital de Curry Cabral e no Centro de Saúde da Lapa quando comparadas com a população estudada no Hospital de São João no Porto. De igual forma, os diagnósticos de gonorreia em doentes seropositivos para o VIH é substancialmente superior que nos referidos estudos nacionais (Tabela 3). Estes dados podem ser explicados pelo facto de se tratar de uma Consulta de IST “aberta” e pela forte colaboração desta Consulta com o Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Curry Cabral.

O número significativo de co-infecções com *Chlamydia trachomatis* (21% na globalidade dos casos e 70% dos casos no sexo feminino) está de acordo com os dados da literatura. Estes dados corroboram a relevância das técnicas laboratoriais de biologia molecular que permitam a pesquisa concomitante dos dois agentes na mesma amostra bem como a escolha de esquemas terapêuticos eficazes simultaneamente para *N. gonorrhoeae* como *C. trachomatis*.¹¹

O paradigma da abordagem das infecções sexualmente transmissíveis baseia-se não apenas no diagnóstico e tratamento dos doentes sintomáticos mas também dos contactantes e dos portadores assintomáticos. No presente estudo, 50% das mulheres com o diagnóstico de gonorreia encontravam-se assintomáticas para esta infecção (todos os diagnósticos foram em localização uro-genital e a PCR não foi realizada em outras localizações). Quanto aos homens, 17% dos diagnósticos ocorreram em localizações assintomáticas, salientando-se 11 casos de gonorreia assintomática oro-faríngea e ano-rectal em HSH. Koedijk e colaboradores¹⁵ publicaram dados recentemente reforçando a importância de testar as localizações extra-genitais tanto para *C. trachomatis* como para *N. gonorrhoeae*, particularmente em grupos de alto risco como os HSH. É notório que o número de casos extra-genitais assintomáticos do presente estudo é limitado, dado que na Consulta de IST do HCC o rastreio desta infecção em localizações extra-genitais em HSH começou apenas em 2013. São necessários mais estudos com rastreio sistemático nas três localizações, nacionais e internacionais.

Quanto à elevada prevalência de gonorreia e outras IST em doentes seropositivos para o VIH, este é um fenómeno preocupante e tendencialmente crescente nos países ocidentais. O fenómeno chamado “HIV prevention fatigue” (“fadiga da prevenção da infecção pelo VIH”) aparentemente associado a um optimismo excessivo relativamente à terapêutica anti-retroviral e a uma menor preocupação com a transmissão do vírus em doentes sob terapêutica, é provavelmente responsável pelo aumento de prevalência de IST neste grupo específico.^{16,17} A procura de parceiros sexuais nas redes sociais é também um fenómeno recente mas instalado. Margolis e colaboradores procuraram estudar os hábitos dos HSH seropositivos para o VIH utilizadores de um sítio da internet para procura de parceiros sexuais; concluíram que 1/3 dos HSH seropositivos para o VIH admite nos 60 dias precedentes sexo anal sem preservativo com parceiros seronegativos ou de status serológico desconhecido.¹⁸ Assim, parece evidente a necessidade de delinear estratégias de prevenção que alcancem a população em geral e os subgrupos de maior risco em particular, acompanhando a evolução dos hábitos sexuais.

Numa era de infecção crescente por estirpes de *N. gonorrhoeae* resistentes aos antibióticos, a importância da notificação e do envio para cultura/teste de sensibilidade aos antimicrobianos do exsudado uretral/endo-cervical não deve ser descurada. A caracterização das estirpes de *N. gonorrhoeae* e a detecção de resistências é fundamental para um melhor controlo desta infecção no futuro e cabe aos clínicos, no dia-a-dia, dar o primeiro passo para que este objectivo seja alcançado.

BIBLIOGRAFIA

1. Ison C. Biology of *Neisseria gonorrhoeae* and the clinical picture of infection. In: Gross G, Tying S, editors. Sexually transmitted infections and sexually transmitted diseases. Berlin: Springer-Verlag; 2011. p. 77-90.
2. Mehrany K, Kist J, O'Connor W, DiCaudo D. Disseminated gonococemia. *Int J Dermatol.* 2003; 42:208-9.
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Sexually transmitted infections in Europe 1990-2010. [Internet]. Stockholm; 2012. [consultado Jan 2015] Disponível em: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/201206-Sexually-transmitted-Infections-Europe-2010.pdf>.
4. Health Protection Agency (HPA). Sexually transmitted

- infections in men who have sex with men in the UK: 2011 report. London: HPA; 2011.
5. Health Protection Agency (HPA). New data show sexually transmitted infection diagnoses on the rise in England. London:HDP; 2012.
 6. Savage E, Marsh K, Duffell S, Ison C, Zaman A, Hughes G. Rapid increase in gonorrhoea and syphilis diagnoses in England in 2011. *Euro Surveill.* 2012; 17:1-4.
 7. Trienekens S, Koedijk F, van den Broek I. Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2011. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2012.
 8. Velicko I, Arneborn M, Blaxhult A. Syphilis epidemiology in Sweden: Re-emergence since 2000 primarily due to spread among men who have sex with men. *Euro Surveill.* 2008;13:1-5.
 9. Velicko I, Unemo M. Increase in reported gonorrhoea cases in Sweden, 2001-2008. *Euro Surveill.* 2009;14.
 10. Direcção Geral da Saúde (DGS). Doenças de Declaração Obrigatória 2009-2012. Lisboa: DGS; 2014.
 11. Bignell C, Unemo M. European Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoeae in Adults. *Int J STD AIDS.* 2013; 24:85-92.
 12. 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.* 2012; 70:483-93.
 13. Barreiros H, Azevedo J, Santo I. Evolução da infecção por *Neisseria gonorrhoeae* numa população da Consulta de DST do Centro de Saúde da Lapa de 2007 a 2011. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2011; 7:65-70.
 14. Guedes R, Sobrinho-Simões J, Azevedo F, Lisboa C. Infecção por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* em utentes de uma consulta de Doenças de Transmissão Sexual - análise de dez anos. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2012; 70:91-7.
 15. Koedijk F, Van-Bergen J, Dukers-Muijers N, Van-Leeuwen A, Hoebe C, Van-der-Sande M. The value of testing multiple anatomic sites for gonorrhoea and chlamydia in sexually transmitted infection centres in the Netherlands, 2006-2010. *Int J STD AIDS.* 2012; 23:626-38.
 16. Dukers N, Goudsmit J, de Wit J, Prins M, Weverling G, Coutinho R. Sexual risk behaviour relates to the virological and immunological improvements during highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS.* 2001; 15:369-78.
 17. Van de Ven P, Prestage G, Crawford J, Grulich A, Kippax S. Sexual risk behaviour increases and is associated with HIV optimism among HIV-negative and HIV-positive gay men in Sydney over the 4 year period to February 2000. *AIDS.* 2000; 14:2951-3.
 18. Margolis AD, Joseph H, Hirshfield S, Chiasson MA, Belcher L, Purcell DW. Anal Intercourse Without Condoms Among HIV-Positive Men Who Have Sex With Men Recruited From a Sexual Networking Web site , United States. 2014; 41:749-55.

VICHY

LABORATOIRES

PESQUISA AVANÇADA L'ORÉAL

DERCOS NEOGENIC

Cuidado de "Renascimento" Capilar



UM CONHECIMENTO PIONEIRO

Os cientistas da Pesquisa Avançada L'Oréal descobriram como despertar os bulbos em fase de inatividade, favorecendo o seu funcionamento regular.

[STEMOXYDINE 5%]

MOLÉCULA PATENTEADA

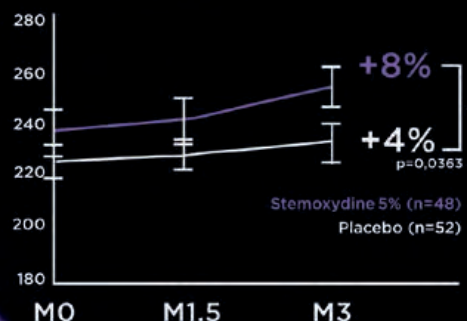
1ª molécula da L'Oréal criada para favorecer o bom funcionamento das células estaminais, na origem de novos cabelos. Desperta os bulbos em fase de inatividade.

1700

CABELOS EM 90 DIAS*



NÚMERO DE CABELOS/CM²



FÓRMULA NÃO COLANTE • ADAPTADO AO COURO CABELUDO SENSÍVEL
• APLICAÇÃO COM CÁNULA DE MASSAGEM • HIPOALERGÉNICO**
Disponível em embalagens de 14 e 28 monodoses.

*Estudo clínico - valor médio

**Formulado para minimizar os riscos de alergia.

HIPERSENSIBILIDADE RETARDADA A METAIS DE PRÓTESE TOTAL DO JOELHO – UMA REALIDADE A TER EM CONTA

Leonor Ramos¹, P. Simões², M. Gonçalo³

¹Interna de Dermatologia e Venereologia/Resident of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

²Interno de Ortopedia e Traumatologia/Resident of Orthopedics and Traumatology, Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

³Assistente Graduada Sénior, Chefe de Serviço, Assistente Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra/Consultant Chief, Invited Professor of the Medical School of Coimbra University, Portugal

RESUMO – As reacções de hipersensibilidade retardada (HSR) a metais em doentes com próteses ortopédicas podem causar lesões cutâneas e/ou inflamação dos tecidos peri-protésicos com dor e/ou compromisso funcional da prótese. Muitos destes sinais são comuns à infecção peri-protética o que coloca importantes dificuldades no diagnóstico diferencial deste problema crescente. Uma doente do sexo feminino, 7 meses após artroplastia total do joelho (ATJ) desenvolveu dor e limitação funcional com derrame peri-articular e placa inflamatória em redor da cicatriz com nódulo que drenava material sero-sanguinolento. As culturas deste material e de líquido articular, obtido por artrocentese, foram repetidamente negativas e não se observou melhoria com múltiplos antibióticos usados de forma empírica, afastando a hipótese de infecção da prótese. Foram então realizados testes epicutâneos que revelaram reacções positivas ao dicromato de potássio 0.5% vas e óxido de titânio 0.5% pet, presentes na liga metálica da prótese, o que pode explicar a sintomatologia apresentada.

Apesar de não estar estabelecida de forma definitiva a importância da relação entre a sensibilidade cutânea a metais e as reacções de hipersensibilidade peri-implante com a consequente falência de implantes protéticos, esta possibilidade deve ser evocada perante lesões cutâneas junto ao local de implantação de próteses.

PALAVRAS-CHAVE – Artroplastia do joelho/efeitos adversos; Hipersensibilidade retardada; Metais; Próteses do joelho; Testes epicutâneos.

DELAYED HYPERSENSITIVITY TO METALS IN TOTAL KNEE PROSTHESIS – A REALITY TO KEEP IN MIND

ABSTRACT – Delayed-type hypersensitivity to metals in patients with orthopedic implants may cause cutaneous lesions and/or pain, effusion and functional impairment of the prosthesis. As these signs are common to periprosthetic joint infection, the differential diagnosis is difficult, but metal hypersensitivity has to be considered as a possible cause of this growing problem. Seven months after total knee arthroplasty, a female patient developed pain and functional impairment of the knee, cutaneous erythema, swelling and a nodule with serous-hematic drainage in the inferior limit of the surgical scar. Microbiologic study was repeatedly negative. Patch testing showed reactivity to chromium (potassium dichromate 0.5% pet), a constituent of the metallic prosthesis, and also to titanium oxide 0.5% pet, neomycin 20% pet and gentamicin 20% pet, which might explain the inflammatory reaction surrounding the prosthesis.

Although rare, there is an association between metal hypersensitivity and implant failure. Therefore, in the presence of skin lesions around the prosthesis implantation site, metal hypersensitivity should be considered and studied.

KEY WORDS – Arthroplasty, Replacement, knee/adverse effects; Hypersensitivity, delayed; Knee prosthesis; Metals; 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 - Janeiro/January 2015; Aceite/Accepted – Março/March 2015

Correspondência:

Dr.^ª Leonor Ramos

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Mota Pinto - 3000 Coimbra, Portugal
Email: leonoricr@gmail.com

INTRODUÇÃO

A hipersensibilidade retardada (HSR) ou hipersensibilidade do tipo IV mediada por linfócitos T e dirigida a metais, além da dermatite de contacto alérgica (DCA) que ocorre após exposição cutânea, pode ocasionar manifestações clínicas em órgãos internos onde há contacto com dispositivos metálicos, tais como implantes ortopédicos, *clips* cirúrgicos, implantes dentários e *stents* cardiovasculares, afectando o sucesso destas.¹

Na maioria dos doentes em que são colocadas próteses metálicas ortopédicas não existe qualquer reacção por parte do sistema imune. No entanto, supõe-se que os metais em contacto com os sistemas biológicos sofram corrosão,¹ com conseqüente libertação de iões metálicos e sais insolúveis que se fixam a proteínas tecidulares podendo induzir sensibilização ou causar reacção inflamatória do tipo da HSR em indivíduos previamente sensibilizados.¹ Esta reacção é habitualmente localizada e manifesta-se por lesões eczematosas peri-articulares. No entanto, as lesões podem generalizar e manifestar-se como eczema, urticária e vasculite. Deste modo, se surgirem lesões cutâneas junto do local de implantação de prótese algum tempo após a colocação da prótese, o diagnóstico de reacção de HSR deverá ser sempre equacionado.

Não existe, contudo, de momento, um teste unanimemente aceite para a avaliação de HSR a materiais implantados.¹

Os autores descrevem o caso de uma doente com reacção cutânea inflamatória suprajacente à cicatriz de prótese total do joelho, em provável relação com hipersensibilidade ao metal contido no implante.

CASO CLÍNICO

Uma doente de 56 anos de idade foi enviada à consulta de Alergologia de Contacto para realização de testes epicutâneos (TE) para estudo de inflamação cutânea e derrame articular, com dor e limitação funcional do

joelho direito com duração de 3 meses. As queixas tinham surgido 7 meses após colocação de prótese total do joelho (PTJ) por pangonartrose.

À observação era notória uma placa cutânea inflamatória da região do joelho direito, sobretudo em redor da cicatriz cirúrgica e um nódulo de cerca de 2 cm na extremidade inferior da cicatriz no 1/3 superior da perna, que drenava conteúdo sero-hemático (Fig. 1).

Os exames microbiológicos do exsudato e de artrocentese revelaram-se repetidamente negativos e não houve benefício com múltiplos tratamentos antibióticos usados de forma empírica. Do ponto de vista analítico não havia leucocitose (leucócitos 5.4G/L), verificando-se uma PCR de 2.42mg/dl (N < 1 mg/dl). Radiologicamente não eram aparentes sinais de descolamento da prótese, mau posicionamento ou sinais de osteólise em redor da prótese.

Foram realizados TE com a Série Básica, (meta)acrilatos, metais e medicamentos tópicos (*Chemotechnique Diagnostics*[®], *Vellinge, Sweden*) de acordo com as recomendações internacionais. Foram colocados cerca de 20 mg de cada alérgeno em *Finn Chambers*[®] de 8mm



Fig 1 - Placa inflamatória da face anterior do joelho sobre cicatriz de anterior PTJ, com nódulo que drenava material sero-hemático, antes e depois da aplicação de dermocorticoide.

que foram aplicados de imediato na metade superior do dorso e deixados em oclusão durante 48h. As leituras foram efectuadas ao fim de 2 e 3 dias, de acordo com as normas do *International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG) que classifica as reacções em fraco (+), forte (++) e extremo (+++) consoante a sua morfologia. Verificou-se reactividade ao crómio (dicromato de potássio 0.5 % vas) (++/+), óxido de titânio 5 % vas (+/+?), neomicina 20% vas (++/++) e gentamicina 20% (+/+) (Fig. 2).

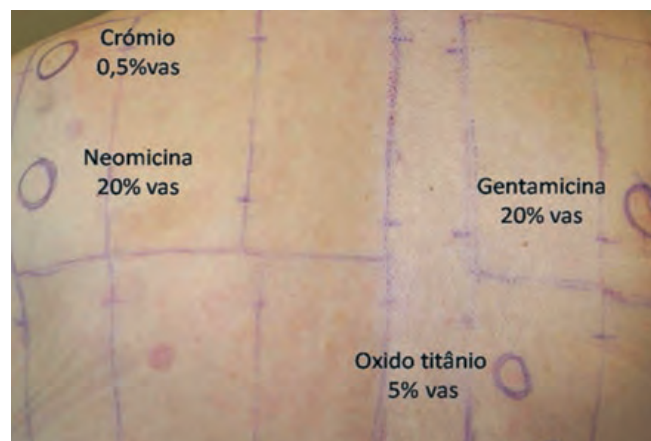


Fig 2 - tado dos TE com positividade ao crómio 0,5% vas e óxido de titânio 5% vas.

Apesar de a gentamicina ser ocasionalmente incluída profilacticamente no cimento de fixação da prótese, tal não aconteceu neste caso. A prótese era constituída por uma liga metálica constituída por crómio-cobalto (*Legacy® Knee LPS-Flex, Zimmer®*), o que poderá explicar a reactividade ao crómio observada no TE e a reacção inflamatória observada na pele sobrejacente à aplicação do material metálico. Esta paciente negava outras fontes de sensibilização ao crómio ou DCA noutras localizações.

A doente foi medicada com dermocorticóide e mantém seguimento em consulta de Ortopedia. Optou-se por se remover a PTJ pela manutenção das queixas, apesar do encerramento do orifício de drenagem. Aguarda colocação de prótese biocompatível.

DISCUSSÃO

Apesar de raramente descrito, existe associação entre hipersensibilidade de contacto a metais e reacções de hipersensibilidade peri-implante com inflamação, por vezes “descolamento” e consequente falência da prótese ortopédica.

Múltiplos metais que entram na composição das próteses ortopédicas são sensibilizantes conhecidos: níquel, cobalto, crómio, embora também já tenham sido descritas reacções ao titânio, vanádio e tântalo.¹ O níquel é o alergeno mais frequentemente encontrado, tanto na população normal como nos doentes estudados por patologia cutânea, seguido do paládio, cobalto e do crómio.²

As ligas metálicas utilizadas nas próteses de ortopedia são variadas, sendo as mais frequentes mistura de níquel, crómio e molibdénio (“*stainless steel*”); níquel, cobalto, crómio e molibdénio (“*cobalt alloy*”); titânio, alumínio e vanádio (“*titanium alloy*”) ou cobalto, crómio e molibdénio (“*vitalium alloy*”).^{1,3} Realça-se que a reacção de HS não é à prótese em si mesma, mas sim aos produtos de corrosão e dissolução libertados para os tecidos adjacentes devido ao uso a que a prótese é sistematicamente sujeita.

A maioria dos casos descritos ocorreu essencialmente em doentes com próteses compostas por ligas metálicas *stainless-steel* e ligas de cobalto, sendo mais raras (apesar de também descritas) nas ligas de titânio.^{1,4} No entanto, a maioria dos indivíduos com TE positivos a metais tolera as próteses metálicas: cerca de 25% dos doentes com próteses funcionantes estão sensibilizados, com TE positivos, apesar de clinicamente assintomáticos.^{1,5} Nos doentes com falha da prótese ortopédica, a prevalência de TE positivos a metais sobe para 60%, uma percentagem significativamente mais elevada do que a encontrada na população geral.⁵ No entanto, é ainda controverso se é a sensibilidade ao metal que conduz à instabilidade da prótese ou o inverso, com a instabilidade gerando inflamação que favorece a sensibilização ao metal.^{1,4}

As manifestações cutâneas podem ser diversas, variando de eczema localizado, a urticária, lesões bolhosas, vasculite e alterações de cicatrização sobre a localização dos implantes, e podem estar associadas, ou não, a queixas algicas, derrame articular, incapacidade funcional e descolamento protético. As manifestações cutâneas podem ser localizadas à área peri-protética ou generalizadas.^{1,3,5}

Os TE, fundamentais no diagnóstico de DCA, têm eficácia menor na identificação destas reacções de hipersensibilidade a metais. É habitualmente difícil fazer uma correlação positiva entre TE positivos e as reacções inflamatórias que surgem em torno da prótese. Não obstante, a reactividade ao crómio e ao cobalto, presentes na liga metálica usada nas próteses ortopédicas, pode, de facto, explicar as reacções inflamatórias cutâneas em que a causa infecciosa foi excluída.

Para alguns metais como o titânio, paládio, manganésio e outros mais recentemente incluídos em próteses (zircónio e tântalo) não foi ainda definido qual o melhor



GPDEC

sal, veículo e concentração para efectuar o TE de forma a obter um resultado mais sensível e específico na detecção de reacções cutâneas de HS retardada a estes metais. Os alergenos de metais actualmente comercializados não causam falsas reacções positivas na nossa experiência, mas poderão ser muitos os resultados falsamente negativos.

Existem actualmente testes *in vitro* de transformação linfocitária (LTT), testes de inibição da migração leucocitária (LIF) ou testes de ELISA (ELISpot) para determinação de hipersensibilidade a metais, baseados na migração e proliferação linfocitária ou produção de citocinas quando na presença do metal específico.⁵ Os LTT, embora defendidos por alguns como testes seguros e fiáveis,¹ apresentam algumas limitações, tendo mostrado baixa especificidade e sensibilidade, com estimulação linfocitária a ocorrer nos indivíduos controlo e em indivíduos com prótese mas sem sintomatologia.^{5,6} Têm elevados custos e há limitação do número de metais que se podem testar.⁵ O ELISpot, que mede por técnicas de ELISA a produção de citocinas (IFN- γ ou outras) pelos linfócitos T específicos do metal, tem mostrado grande variabilidade em realizações sucessivas o que questiona também a sua sensibilidade e especificidade. Estes testes *in vitro* podem, no entanto, ser úteis para comprovar algumas dúvidas diagnósticas.

A biópsia do tecido peri-protético, que habitualmente mostra infiltrado difuso e perivascular de linfócitos e plasmócitos e reacção fagocitária, é um importante elemento para reforçar o diagnóstico de reacção de hipersensibilidade,⁷ mas não foi efectuada no nosso caso.

Após a confirmação de HSR ao metal da prótese nestes pacientes, não existem outras alternativas terapêuticas além de cirurgia de revisão e remoção do material implantado. No entanto, mesmo perante um TE positivo, se a prótese estiver funcionante e não houver queixas álgicas ou descolamentos, não se deverá proceder a qualquer remoção de material.³

Assim, e apesar de ainda não existirem preparações standardizadas para testar outros metais além de crómio, cobalto, paládio e níquel, recomenda-se a realização de TE a doentes com reacções adversas a próteses ortopédicas, mesmo na ausência de lesões cutâneas. Os TE, além de diagnósticos, podem orientar a selecção de material de futura prótese, caso esta venha a ser necessária.

A realização de TE de forma rotineira para determinação de sensibilização a metais não é recomendada antes da colocação da primeira prótese, já que não

há dados que permitam prever se o risco de complicações ortopédicas em doentes com TE positivos é superior aos indivíduos com TE negativos.⁵ No entanto, se existir história pregressa forte que sugira intolerância a metais, estes deverão ser realizados.^{3,5}

CONCLUSÕES

Perante um doente que desenvolve reacção cutânea inflamatória meses ou anos depois de aplicação de prótese ortopédica, deverão ser efectuados TE com uma série apropriada de metais. Os testes *in vitro* pela sua baixa sensibilidade e especificidade não constituem diagnóstico de primeira linha. Se houver reactividade relevante e a clínica não for controlada com dermatocorticoide, deverá ser considerada a remoção e substituição do material protésico por outro isento dos metais a que se verificou a reactividade.^{3,5}

REFERÊNCIAS

1. Hallab N, Merritt K, Jacobs J. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg.* 2002; 83:428-36.
2. Teixeira V, Coutinho I, Gonçalo M. Alergia de contacto a metais num período de 20 anos no centro de Portugal: implicações das directivas europeias. *Acta Méd Port.* 2014; 27: 295-303.
3. Basko-Pluska J, Thyssen J, Schalock P. Cutaneous and systemic hypersensitivity reactions to metallic implants. *Dermatitis.* 2011; 22:65-79.
4. Krecisz B, Kieć-Świerczyńska M, Bakowicz-Mitura K. Allergy to metals as a cause of orthopedic implant failure. *Int J Occup Med Environ Health* 2006; 19:178-80.
5. Thyssen JP, Menné T, Schalock PC, Taylor JS, Maibach HI. Pragmatic approach to the clinical work-up of patients with putative allergic disease to metallic orthopaedic implants before and after surgery. *Br J Dermatol.* 2011; 164:473-8.
6. Hallab N, Caicedo M, Finnegan A, Jacobs J. Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty. *J Orthop Sur Res.* 2008; 3:6.
7. Thomas P, Braathen LR, Dörig M, Auböck J, Nestle F, Werfel T, et al. Increased metal allergy in patients with failed metal-on-metal hip arthroplasty and peri-implant T-lymphocytic inflammation. *Allergy.* 2009; 64:1157-65

PITIRÍASE RUBRA PILAR

Luana Pizarro Meneghello¹, Fernanda Silveira Costa², Daniela de Abreu e Silva Martinez³, Aline Morales De Domenico⁴, Fernanda Tardelli Sanchez Tatsch⁵, Flávia Feitosa Seródio Araújo⁶

¹Especialista em Dermatologia/Dermatologista, SBD, Brasil

²Graduada em Medicina/Medical Graduated, UNIFESO, Brasil

³Graduada em Medicina/Medical Graduated, Fundação Técnico Educacional Souza Marques, Brasil

⁴Graduada em Medicina/Medical Graduated, Centro Universitário São Camilo, Brasil

⁵Estudante do 6º ano de Medicina/Medical Student, UNIGRANRIO, Brasil

⁶Graduada em Medicina/Medical Graduated, UNIGRANRIO, Brasil

RESUMO – A pitiríase rubra pilar (PRP) é uma doença crônica, papuloescamosa, de etiologia desconhecida. Embora existam casos familiares, a maioria é adquirida. Afeta homens e mulheres na mesma proporção, apresentando incidência bimodal com picos na primeira e quinta décadas de vida. Relatamos um caso clínico de pitiríase rubra pilar na forma clássica do adulto, em um paciente do sexo masculino, 40 anos de idade, que apresentava pápulas eritemato descamativas foliculares crônicas, de quatro anos de evolução, no dorso dos quirodáctilos. Neste estudo aborda-se a evolução clínica da doença, diagnósticos diferenciais, achados histopatológicos e o tratamento com acitretina.

PALAVRAS-CHAVE – Pitiríase rubra pilar, Acitretina; Hiperkeratose.

PITYRIASIS RUBRA PILARIS

ABSTRACT – Pityriasis rubra pilaris is a chronic scaly papular disease, of unknown etiology. Although there are familial cases, most of them are acquired. It affects men and women equally, presenting bimodal incidence peaks in the first and fifth decades of life. We report a case of Pityriasis rubra pilaris in the classic adult form, on a male patient aged 40, who had chronic erythematous scaly follicular papules, 4 years of evolution, on the dorsum of the fingers. This study addresses the clinical course of the disease, differential diagnoses, histopathological findings and treatment with acitretin.

KEY-WORDS – Pityriasis rubra pilaris; Acitretin; Hyperkeratosis, eidermolytic.

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 Luana Pizarro Meneghello

E-mail: lupmene@yahoo.com.br

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

A pitiríase rubra pilar (PRP) é uma rara dermatose inflamatória pápulo-escamosa e de considerável heterogeneidade clínica. Possui etiologia desconhecida. Apresenta comportamento bimodal, com picos entre primeira e quinta décadas de vida. A maior parte dos casos é adquirida, podendo ser também familiar autossômica dominante.¹⁻⁸

As características clínicas principais da PRP são placas eritematoescamosas, de coloração vermelho-alaranjado ou salmão, com bordas elevadas, que podem expandir-se e acometer o corpo inteiro. São características as áreas de pele não envolvida no interior das lesões.

Classifica-se em seis diferentes tipos, de acordo com a apresentação clínica. Tipo I Clássica do adulto, é a mais comum, tipo II Atípica do Adulto, tipo III Clássica Juvenil, tipo IV Circunscrita juvenil, tipo V Atípica Juvenil e tipo VI, associada ao HIV.^{8,9}

A forma Clássica do Adulto ou tipo I é a mais comum.^{5,8,9}

O tratamento da PRP pode ser difícil. Retinóides sistêmicos e metotrexate são as terapias mais comumente empregadas, e dados limitados sugerem que inibidores TNF alfa podem ser efetivos. Múltiplas outras terapias têm sido utilizadas.

Relatamos um caso clínico de PRP, na forma Clássica do Adulto, em um paciente do sexo masculino, 40 anos de idade, que apresentava pápulas eritematodescamativas foliculares crônicas no dorso dos quirodáctilos. Neste estudo aborda-se a evolução clínica da doença, diagnósticos diferenciais, achados histopatológicos e o tratamento com acitretina.

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 40 anos, branco, procurou atendimento dermatológico por apresentar prurido intenso nas mãos com quatro anos de evolução. Refere que após o prurido aparecem lesões no local. Passado de tratamento prévio com corticoide, antifúngicos e hidratação com emolientes, sem melhora. Ao exame físico, placas ceratóticas com padrão folicular, base eritematosa e algumas fissuras afetando dorso e palma de ambas as mãos (Fig. 1). Líquen simples crônico e eczema de contato foram aventados como hipóteses diagnósticas inicialmente e instituído tratamento com corticoide tópico de alta potência e emolientes, além de medidas de proteção local. O paciente apresentou pouca melhora clínica com persistência do prurido. Apresentava



Fig 1 - Placas ceratóticas com padrão folicular em dorso das mãos.

eritema e descamação em regiões palmares além de eritema e ceratose em joelhos e cotovelos. Foi realizado a curetagem de brocça, a qual foi negativa. Os exames laboratoriais não demonstraram anormalidades e as sorologias virais foram negativas. Optou-se por biópsia incisional da lesão no dorso do quirodáctilo. O exame histopatológico demonstrou epiderme com marcada hiperqueratose, na qual se alternam orto e paraceratose, vertical e horizontalmente, acantose psoriasiforme e na derme, infiltrado linfomononuclear perivascular e intersticial, achados estes compatíveis com pitiríase rubra pilar (Fig.s 2 e 3). Foi iniciado o uso de acitretina via oral na dose de 25mg diariamente com melhora importante das lesões após o segundo mês da terapia.

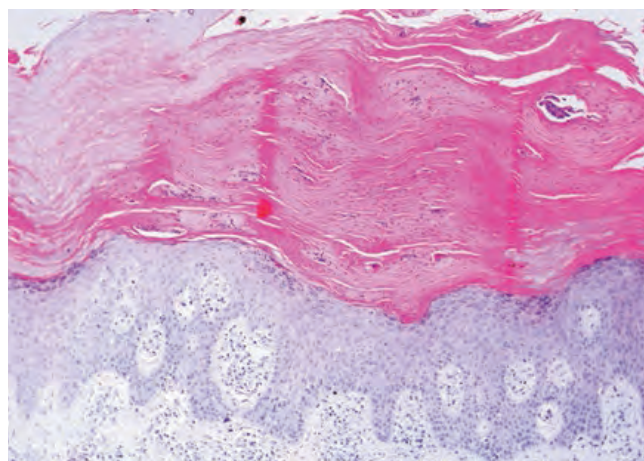


Fig 2 - Acantose psoriasiforme, infiltrado linfomononuclear perivascular e intersticial na derme.

Caso Clínico

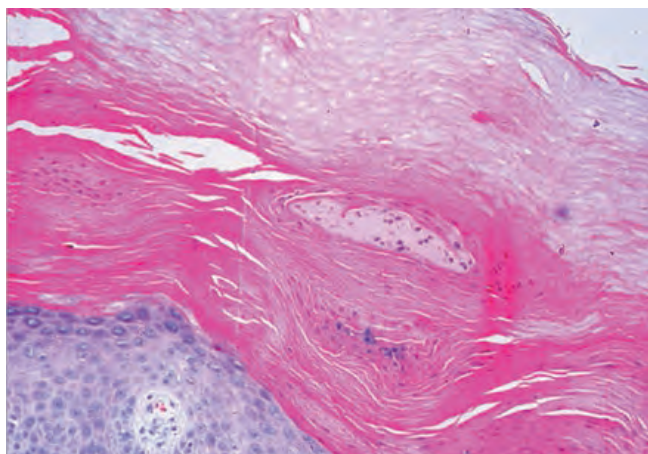


Fig 3 - No detalhe: hiperqueratose, ortoceratose e paraqueratose em alternância vertical e horizontal.

DISCUSSÃO

A PRP é um tipo de ceratose folicular, de etiologia desconhecida, que pode ser familiar ou adquirida (maioria dos casos). A forma familiar é insidiosa, enquanto a adquirida tem início abrupto.⁹

A incidência e a prevalência da PRP não são conhecidas com precisão, sendo estimada em 1 em cada 5000 novos pacientes que se apresentam com doença de pele na Grã-Bretanha. Ocorre em indivíduos de todas as origens raciais e parece afetar igualmente ambos os sexos.¹ A forma Clássica do Adulto é tipo mais comum, ocorrendo em 50% de todos os casos,⁹ forma esta apresentada pelo nosso paciente.

A fisiopatologia da doença é incerta. A observação de que alguns inibidores TNF-alfa melhoram a doença, sugere o papel desta citocina no processo fisiopatológico. Além do mais, anormalidades no metabolismo da vitamina A, resposta anormal a processos infecciosos e predisposição genética, também já foram sugeridos como fatores atuantes na patogenia da doença.^{2,3,7,11}

O quadro clínico inicia-se com lesões eritemato-descamativas na face e couro cabeludo, com evolução craniocaudal, acometendo frequentemente a região palmoplantar. As lesões podem coalescer e formar grandes placas, podendo evoluir com eritrodermia. Pode haver acometimento de mucosa oral e ocular.⁹

O acometimento ocular com ressecamento da mucosa e visão turva não é freqüente. Os pacientes com doença extensa podem desenvolver ectrópio.⁹

A mucosa oral pode adquirir aparência esbranquiçada difusa, placas esbranquiçadas rendilhadas,

pápulas e placas branco-acinzentadas, eritema, ou possíveis erosões. Pode levar a dor e irritação.^{9,11}

Na pele as placas são eritematoescamosas, de coloração vermelho-alaranjado ou salmão, com bordas elevadas, que podem expandir-se e acometer o corpo inteiro, podendo causar eritrodermia.¹¹ São características as áreas de pele não envolvida no interior das lesões, conhecidas como ilhas de pele sã.⁹ Hiperqueratose folicular é comum e frequentemente encontrada no dorso das falanges proximais, nos cotovelos e nos punhos.^{9,11} Fissuras dolorosas podem se desenvolver em pacientes com ceratodermia palmoplantar. O prurido, embora não seja um dos principais sintomas, pode ocorrer nas fases iniciais da doença,¹¹ sintoma predominante no paciente em questão.

As unhas podem apresentar descoloração distal amarelo-marrom, hiperqueratose subungueal, sulco longitudinal, placa ungueal, espessamento e hemorragia em estilhas.¹¹ Corrosão ungueal não é comum. Pode-se encontrar pequena quantidade de *pitting* ungueal com ausência de distrofia, o que difere a doença da psoríase.^{9,11}

Este tipo tem o melhor prognóstico. Cerca de 80% dos pacientes apresentam remissão em uma média de três anos. Há um relato de caso com resolução espontânea após 20 anos.¹¹

Os principais diagnósticos diferenciais são linfoma cutâneo de células T, eritrodermia (dermatite esfoliativa generalizada), eritroceratodermia *variabilis* e psoríase.^{11,9}

A biópsia pode mostrar alterações histológicas úteis para descartar outras doenças papuloescamosas e eritrodérmicas possíveis, mas não há achados patognômicos da PRP. Alterações na microscopia óptica incluem hiperqueratose alternando com ortoqueratose e paraqueratose, formando um padrão quadriculado no estrato córneo, hipergranulose focal ou confluyente, paraqueratose perifolicular conectando com folicular formando um efeito ombro, placas suprapapilares espessas, cristas epiteliais largas, papilas dérmicas estreitas e infiltração perivascular dérmica linfocítica escassa e superficial.⁹ Acantólise tem sido relatada como um achado histológico adicional na PRP, e pode ser restrita ao epitélio anexial.^{9,11} A presença de acantólise, hipergranulose, tamponamento folicular, e a ausência de capilares dilatados e pustulação epidérmica pode ajudar a distinguir PRP de psoríase. As características da microscopia eletrônica incluem uma diminuição do número de filamentos de queratina e desmossomos, espaços intercelulares dilatados, paraqueratose com vacúolos gordurosos, um grande número de grânulos lamelares, e uma divisão focal na lâmina basal na junção dermo-epidérmica.¹¹

Caso Clínico

O tratamento da PRP inclui medicamentos tópicos e sistêmicos.^{9,11}

Existem diversas opções de medicamentos tópicos, que podem ser utilizados de acordo com o tipo de PRP: corticosteróides tópicos, calcipotriol, retinóides e emolientes.¹¹

Estudo com 12 pacientes realizado por Dickens revelou que 80% dos pacientes tiveram melhora com a utilização de retinóides orais (acitretina e isotretinoína). A melhora clínica pode ocorrer dentro de 4-6 meses.^{9,11} A ausência de resposta ao tratamento com medicamentos tópicos e sistêmicos deve levar à consideração de fototerapia com UVB de banda estreita.¹¹

Os objetivos do tratamento medicamentoso da PRP são reduzir a morbidade e evitar complicações da doença. Devido à raridade desta doença, a terapia tem sido baseada em relatos. Não há grandes ensaios clínicos realizados. O Infliximab foi relatado informalmente como benéfico no tratamento da PRP, assim como o etanercept e ustekinumabe.^{9,11}

CONCLUSÃO

O quadro clínico apresentado pelo paciente, com pápulas eritematodescamativas foliculares crônicas no dorso dos quirodáctilos e que surgiram após prurido (trauma), além de ceratodermia palmar, é típico das manifestações encontradas na pityriase rubra pilar clássica do adulto ou tipo I, provavelmente na sua forma familiar, visto o curso crônico da doença.

Os achados histopatológicos da biópsia realizada em conjunto com as manifestações dermatológicas permitiram o diagnóstico da doença.

BIBLIOGRAFIA

1. Griffiths WA. Pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol.* 1980; 5:105.
2. Finzi AF, Altomare G, Bergamaschini L, Tucci A. Pityriasis rubra pilaris and and retinol-binding protein. *Br J Dermatol.* 1981; 104:253.
3. Stoll DM, King LE Jr, Chytil F. Serum levels of retinol binding protein in patients with pityriasis rubra pilaris. *Br J Dermatol.* 1983; 108:375.
4. Klein A, Landthaler M, Karrer S. Pityriasis rubra pilaris: a review of diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2010; 11:157.
5. Yang CC, Shih IH, Lin WL, Yu YS, Chiu HC, Huang PH, et al. Juvenile pityriasis rubra pilaris: report of 28 cases in Taiwan. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59:943.
6. Weedon D. The psoriasiform reaction pattern. *In* Weedon's Skin Pathology. 3rd ed, Amsterdam: Elsevier Limited; 2010. p.71.
7. Franzotii AM, Avelar JC, Cardoso TA, Pires MC, Vidigal MD. Pityriasis Rubra Pilar and hypothyroidism. *An Bras Dermatol.* 2014 (in press).
8. Fitzpatrick TB. *Tratado de Dermatologia.* 7^a ed. São Paulo: Revinter; 2010.
9. Azulay RD. *Dermatologia.* 5^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
10. Shenefelt PD. Pityriasis Rubra Pilaris. Setembro, 2012.
11. Shenefelt PD, Zaenglein AL, Talavera F, Callen JP, Gelfand JM, Elston DM. Pityriasis rubra pilaris treatment & management. *Revista.* Setembro, 2014.

DERMATIOMIOSITE COM DOENÇA INTERSTICIAL PULMONAR - UMA ASSOCIAÇÃO COM ANTI-MDA-5

Leonor Ramos¹, Miguel Gouveia¹, José Carlos Cardoso², Margarida Robalo Cordeiro²

¹Interna(o) Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

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

Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

RESUMO – A dermatomiosite (DM) é uma doença auto-imune com atingimento cutâneo, muscular e pulmonar. O MDA-5 (*melanoma differentiation-associated protein 5*) foi recentemente descrito como alvo de uma resposta serológica específica da DM que está associada a maior risco de doença pulmonar. Doente do sexo feminino, 54 anos, com fraqueza muscular proximal, mialgias, incapacidade funcional marcada e sinais cutâneos de dermatomiosite. Analiticamente apresentava elevação da aldolase e CK, e electromiografia e biópsia muscular compatíveis com dermatomiosite. A TAC pulmonar revelou padrão em vidro despolido. O estudo de auto-imunidade mostrou anti-MDA-5 positivo forte. Não foi detectada neoplasia. O tratamento com prednisolona 20mg, hidroxicloroquina 400mg e metotrexato 20mg/semana levou a melhoria apenas discreta do quadro, pelo que se introduziu imunoglobulina endovenosa (IgIV), com melhor resposta. Descreve-se o caso de uma doente com DM e doença intersticial pulmonar grave, com anti-MDA-5 positivo, chamando a atenção para esta associação até há pouco desconhecida.

PALAVRAS-CHAVE – Autoanticorpos; Dermatomiosite; Doenças pulmonares intersticiais.

DERMATOMYOSITIS WITH INTERSTITIAL LUNG DISEASE - AN ASSOCIATION WITH ANTI-MDA-5

ABSTRACT – Dermatomyositis is a systemic autoimmune disease with cutaneous, muscular and pulmonary involvement. MDA-5 has recently been described as a specific dermatomyositis target antigen associated with a higher risk for interstitial lung disease. A 54-year-old female patient presented with proximal muscular weakness, myalgia and cutaneous signs of dermatomyositis. She presented with high aldolase and CK levels, and the muscular biopsy and electromyography were consistent with dermatomyositis. Pulmonary CT scan showed ground glass appearance. Autoimmunity revealed strong anti-MDA-5 positivity. No neoplasm was detected. She began treatment with prednisolone 20mg, hydroxychloroquine 400mg and methotrexate 20mg/week with very little improvement. She then began IVIG, with better clinical response. The authors report a case of dermatomyositis with interstitial lung disease associated with anti-MDA-5, an association unknown until recently.

KEY-WORDS – Autoantibodies; Dermatomyositis; Lung diseases, interstitial.

Trabalho apresentado como Poster/ Presented as a Poster, Reunião de Primavera da SPDV/SPDV Spring Meeting, 2014

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

Caso Clínico

Correspondência:

Dr. ^a Leonor Ramos

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Mota Pinto - 3000 Coimbra, Portugal
E-mail: leonoricr@gmail.com

INTRODUÇÃO

A dermatomiosite (DM) é uma doença auto-imune sistémica com atingimento cutâneo, muscular e pulmonar.

Caracteriza-se como uma doença bimodal (formas juvenil e adulta), sendo mais frequente no sexo feminino.¹ Anticorpos anti-nucleares séricos circulantes são detectados em praticamente 95% dos indivíduos com DM, sendo os anticorpos específicos para a DM (anti-Jo-1 e anti-Mi-2) positivos em apenas uma pequena percentagem de doentes.¹

Recentemente, o *melanoma differentiation-associated protein 5* (MDA-5) foi descrito como alvo de uma resposta serológica específica da DM que é positiva em apenas 19-35% dos doentes, e que está associada a maior risco de doença pulmonar intersticial e a uma vasculopatia cutânea mais grave.^{2,3}

CASO CLÍNICO

Uma doente do sexo feminino de 54 anos de idade é referenciada à Consulta Externa com história de fraqueza muscular proximal, mialgias, incapacidade funcional marcada e perda de peso (8 kg) desde há um ano. Referia ainda astenia e dispneia para pequenos esforços. Concomitantemente surgiram eritema heliotropo, pápulas de Gottron (algumas das quais ulceradas), eritema triangular do decote e região dorsal, sinal do coldre, eflúvio difuso, bem como distrofia das cutículas e telangiectasias peri-ungueais (Fig. 1). Não havia história sugestiva de fenómeno de Raynaud, nem lesões palmares.

Analicamente apresentava elevação da aldolase (10.3U/L; N <7.6), LDH (359U/L; N <247) e da CK (280U/L; N <145).

Foram realizadas electromiografia (que revelou lesão da fibra muscular do deltóide direito) e a biópsia muscular do músculo deltóide esquerdo (com evidente atrofia perifascicular e infiltrado mononuclear perivasculares), ambas compatíveis com DM.

A biópsia cutânea realizada numa pápula de

Gottron revelou hiperqueratose ortoqueratósica, com vacuolização focal da camada basal e de camadas superiores da epiderme associadas a infiltrado inflamatório mínimo (dermatite de interface paucicelular). A imunofluorescência directa foi negativa.

Pelas queixas respiratórias havia já sido realizada TAC pulmonar de alta resolução que mostrou padrão em vidro despolido com sinais de fibrose periférica em ambos os campos pulmonares associados a áreas de enfisema nos segmentos posteriores de ambos os lobos inferiores. As provas funcionais respiratórias (PFR) revelaram alterações compatíveis com fenómenos restritivos, com diminuição da capacidade de difusão de CO (DLCO) e da pressão inspiratória máxima. O ECG não revelou alterações da condução cardíaca.

O estudo da auto-imunidade evidenciou ANAs positivos (++ padrão mosqueado), sendo os anticorpos clássicos associados a miosites (anti-Jo1, anti-Mi2 e anti-SRP) negativos. Foi pedido estudo complementar de anticorpos associados a miosite, dada a grande suspeita clínica de DM, que revelou positividade anti-MDA-5 (positivo forte).

O estudo complementar realizado não detectou neoplasias ocultas.

Foi feito o diagnóstico de DM e instituído tratamento



Fig. 1 - Eritema heliotropo, eritema do decote e sinal do coldre.

Caso Clínico



Fig 2 - Pápulas de Gottron, algumas com pequenas ulcerações. Telangiectasias peri-ungueais associadas a distrofia cuticular.

com prednisolona (inicialmente 60mg com desmame progressivo – em cerca de 10 meses - para 20 mg), hidroxicloroquina 400 mg e metotrexato 12,5 mg/semana (com aumento até 20 mg/semana) que levou apenas a melhoria discreta do quadro clínico, persistindo as lesões cutâneas e as queixas musculares e respiratórias. Por esse motivo iniciou-se tratamento adicional com IgIV (400 mg/kg/dia durante 5 dias com frequência mensal) durante um período de 6 meses. A doente referiu melhoria da sintomatologia, com diminuição das queixas álgicas e aumento da força muscular, bem como diminuição dos sinais cutâneos de DM, ao final de 2 ciclos de tratamento.

DISCUSSÃO

A DM é uma doença auto-imune que se manifesta por uma miopatia inflamatória proximal dos músculos extensores e lesões cutâneas. A característica cutânea mais importante da DM é a poiquilodermia que

apresenta tonalidade tipicamente violácea. Ocorrem também eritema heliotropo, lesões nas superfícies extensoras, pápulas de Gottron, distrofia cuticular, telangiectasias peri-ungueais e descamação difusa do couro cabeludo com queixas de prurido. Os doentes com DM apresentam tipicamente queixas de fraqueza simétrica dos músculos proximais (essencialmente dos músculos extensores), com posterior generalização. Pode haver atingimento pulmonar em 15-30% dos doentes, com fibrose intersticial difusa.¹

Tendo em consideração que cerca de 25% dos doentes adultos com DM podem ter uma neoplasia oculta subjacente, deve ser efectuado estudo adequado para exclusão de doença oncológica, com uma frequência de 6 meses nos primeiros 2 anos de doença.

O MDA-5 foi identificado como um auto-antígeno alvo em doentes com DM. É uma helicase específica de RNA que actua no reconhecimento de vírus de RNA, estando envolvida na resposta imune inata, incluindo na produção de interferão (IFN) do tipo 1.³⁻⁵ Os estudos iniciais consideraram que os anticorpos

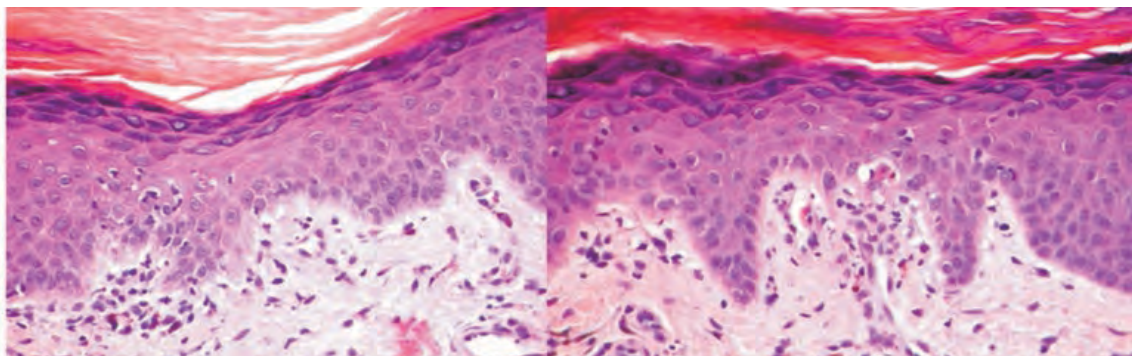


Fig 3 - Dermatite paucicelular com vacuolização focal da camada basal e raros queratinócitos apoptóticos (H&E, 200x).

Caso Clínico

anti-MDA-5 estariam associados a dermatomiosite com atingimento muscular mais discreto ou mesmo a DM amiopática.²⁻⁴ No entanto estudos mais recentes referem que estes anticorpos também ocorrem em doentes com miopatia,⁵ tal como ocorreu no nosso caso.

Do ponto de vista cutâneo os doentes com anti-MDA-5 estão mais susceptíveis a ulcerações (localizadas nas pregas ungueais laterais, pápulas de Gottron e cotovelos) e/ou pápulas palmares dolorosas. Podem também apresentar dor oral, edema das mãos, artrite inflamatória simétrica e perda capilar difusa,^{2,5} havendo também dados que sustentam maior frequência de paniculite nos doentes com anti-MDA-5.³

Embora todos os doentes com DM devam ser avaliados do ponto de vista pulmonar com realização de PFR e/ou TAC pulmonar de alta resolução, parece haver uma relação positiva entre a presença de anti-MDA-5 e doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva.²⁻⁴

Os dados disponíveis até à data sugerem que a presença deste anticorpo estará menos associada a neoplasias do que outros anticorpos.²⁻⁴

O tratamento da DM difere se há atingimento sistémico ou se o atingimento é puramente cutâneo. Se houver atingimento muscular devem ser instituídos corticóides sistémicos, em desmame lento (cerca de 6-8 meses). Em casos resistentes ou avançados, ponderar-se-á a introdução de metotrexato, IgIV, clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato de mofetil ou rituximab.^{1,5}

O tratamento do componente cutâneo da DM é até à data insuficiente e independente da resposta muscular. Baseia-se essencialmente na utilização de fotoprotectores e dermocorticóides, podendo associar-se fármacos sistémicos de que se destacam os antimaláricos, metotrexato ou micofenolato de mofetil.

Por norma, os doentes com anti-MDA-5 necessitam

de doses maiores de corticóides sistémicos e de imunossuppressores, em grande parte devido a doença intersticial pulmonar concomitante.⁴

Os autores descrevem o caso de uma doente com DM e doença intersticial pulmonar grave, com anti-MDA-5 positivo, chamando a atenção para esta associação até há pouco tempo desconhecida. Enfatiza-se também a importância da identificação de autoantígenos que se correlacionam com determinados fenótipos clínicos e que poderão ter impacto não só na escolha do tratamento, mas também no prognóstico.

REFERÊNCIAS

1. Jorizzo JL, Carroll CL, Sanguenza OP. Dermatomyositis. In: *Dermatology* Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. 2nd Edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p.575-83.
2. Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, Rosen A, Casciola-Rosen L. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65(1):25-34.
3. Labrador-Horrillo M, Martinez MA, Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguas E, Balada E, Vilardell-Tarres M, et al. Anti-MDA5 antibodies in a large mediterranean population of adults with dermatomyositis. *J Immunol Res*. 2014 (*in press*).
4. Hoshino K, Muro Y, Sugiura K, Tomita Y, Nakashima R, Mimori T. Anti-MDA5 and anti-TIF1- γ antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology*. 2010; 49(9): 1726-33.
5. Hall JC, Casciola-Rosen L, Samedy LA, Werner J, Owoyemi K, Danoff SK, et al. Anti-MDA-5 associated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum. *Arthritis Care Res*. 2013; 65(8):1307-15.

VASCULITE CUTÂNEA LEUCOCITOCLÁSICA INDUZIDA PELO PROPILTIOURACILO

Diogo Matos¹, Hugo Barreiros², Ricardo Coelho³, Elvira Bártole⁴, Ana Glória Fonseca⁵, Vitória Cunha⁶

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

²Dermatologista/Dermatologist, Centro Dermatologia Epidermis, Instituto CUF, Porto, Portugal

³Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

⁴Chefe 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

⁵Assistente Hospitalar de Medicina Interna/Consultant, Internal Medicine, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

⁶Interna do Internato Complementar de Medicina Interna/Resident, Internal Medicine, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

RESUMO – O propiltiouracilo (PTU) é um fármaco largamente usado no tratamento do hipertiroidismo. Em regra bem tolerado, está contudo fortemente associado a anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos (ANCA) e, numa minoria dos casos, a vasculite com ANCA positivos, que caracteristicamente ocorre tardiamente.

Os autores descrevem o caso de uma mulher de 45 anos, medicada havia 3 anos com PTU no contexto de doença de Graves, observada por quadro clínico sugestivo de vasculite cutânea leucocitoclásica ANCA positiva sem envolvimento sistémico, a qual foi inicialmente interpretada como idiopática e posteriormente associada à toma de PTU. Após a suspensão deste fármaco, assistiu-se a uma melhoria progressiva e mantida, permanecendo a doente assintomática com 3 anos de seguimento.

PALAVRAS-CHAVE – Anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos; Propiltiouracilo; Vasculite leucocitoclásica.

CUTANEOUS LEUKOCYTOCLASTIC VASCULITIS INDUCED BY PROPYLTHIOURACIL

ABSTRACT – Propylthiouracil (PTU) is widely used in the treatment of Hyperthyroidism. Usually well tolerated, it is though associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and, less frequently, with late-onset ANCA positive vasculitis.

The authors describe the clinical case of a 45-year-old female patient with Graves' disease for which she was being treated with PTU since 3 years before, who developed an ANCA-positive cutaneous leukocytoclastic vasculitis without systemic involvement. Initially seen as idiopathic the vasculitis was posteriorly associated with PTU. The drug was discontinued with a progressive and maintained recovery. The patient remains asymptomatic with 3 years of follow-up.

KEY-WORDS – Antibodies, antineutrophil cytoplasmic; Propylthiouracil, adverse effects; Vasculitis, leukocytoclastic, cutaneous.

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

No conflicts of interest.

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

No sponsorship or scholarship granted.

Caso Clínico

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

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

Correspondência:

Dr. Diogo Matos

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

INTRODUÇÃO

Quando perante uma dermatose potencialmente causada por fármacos, são normalmente tidos em conta, enquanto eventuais causadores da mesma, aqueles de introdução mais recente negligenciando-se muitas vezes aqueles cuja cronicidade no receituário do doente não levanta uma suspeita inicial. Contudo há determinados padrões de reacção cutânea adversa, bem como determinados fármacos, que podem cursar com um despoletar tardio, o que frequentemente atrasa o diagnóstico, e consequentemente a sua resolução. A vasculite leucocitoclásica, como padrão de toxidermia, e o propiltiouracilo (PTU), como fármaco, entram neste grupo.¹

CASO CLÍNICO

Reporta-se o caso clínico de uma doente de 45 anos com Doença de Graves e consequente hipertiroidismo

sintomático, tratada com PTU havia 3 anos, que foi referenciada à nossa consulta por dermatose assintomática bilateral, simétrica, localizada nas faces internas e externas das coxas e antero-externas das pernas, composta por placas purpúricas retiformes de limites mal definidos e halo eritematoso, com dimensões variando entre 3 e 10cm, sendo evidentes bolhas centrais e evolução necrótica (Fig. 1). Na história clínica não foram apurados sinais ou sintomas sistémicos, nomeadamente febre, artralguas, mialgias ou dor abdominal. Da avaliação laboratorial realizada destacava-se a elevação da velocidade de sedimentação (57mm/1ª hora) e da proteína c-reativa (7,2mg/dL), não se registando alterações no hemograma, função renal, hepática e sedimento urinário. As serologias para VIH, HCV e HBV eram negativas. Não eram patentes alterações na radiografia de tórax. O exame histopatológico da biopsia de uma das lesões cutâneas mostrou infiltrado predominantemente neutrofílico (com leucocitoclasia marcada), mas também



Fig 1 - Placas eritemato-violáceas, retiformes com bolhas centrais e halo eritematoso: **A)** Na face externa da coxa esquerda; **B)** Na face externa da coxa direita; **C)** Na face interna da coxa e face posterior da perna esquerdas.

Caso Clínico

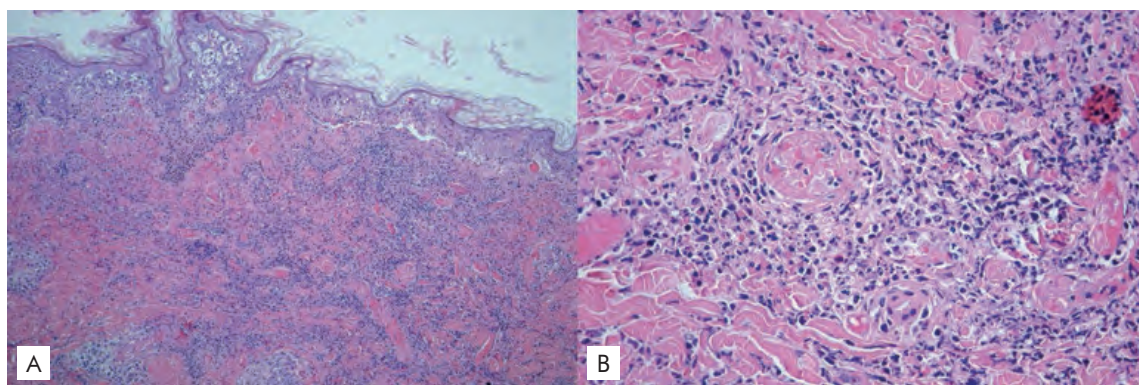


Fig 2 - A) Infiltrado inflamatório na derme circundando o plexo vascular e profundo. Vesículas epidérmicas (H&E, x100); **B)** Necrose fibrinóide da parede do vaso, infiltração da parede por neutrófilos com oclusão do lume, Circundando o vaso há infiltrado neutrofilico com poeira nuclear evidente e alguns eosinófilos (H&E, x400).

com alguns eosinófilos, circundando os vasos do plexo vascular superficial e profundo na derme, sendo evidente necrose fibrinóide da parede dos vasos, infiltrada por neutrófilos, e oclusão do lúmen. Na epiderme observaram-se vesículas por necrose de ceratinócitos (Fig. 2). O estudo laboratorial dirigido ao estudo das vasculites revelou positividade, por imunofluorescência indirecta, para anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos com padrão perinuclear (pANCA) e anticorpos anti-proteinase-3 (PR3) positivos com 30 UA/mL (positivo >10UA/mL), ao invés dos anti-mieloperoxidase (MPO).

Pela conjugação dos dados clínicos e da anatomia patológica foi admitido o diagnóstico de vasculite cutânea leucocitoclásica idiopática. Instituiu-se tratamento com prednisona 40mg qid e terapêutica de suporte, assistindo-se a uma remissão completa das lesões cutâneas no período aproximado de 1 mês, pelo que se suspendeu progressivamente a corticoterapia. Dois meses após a suspensão, a doente foi novamente à nossa consulta por lesões clinicamente semelhantes às descritas, a que se associavam placas purpúricas discretamente retiformes no lóbulo de ambos os pavilhões auriculares. Nesta altura, o diagnóstico de vasculite leucocitoclásica induzida pelo PTU foi fortemente considerado, tendo o fármaco sido descontinuado, após envio a consulta de endocrinologia onde foi decidido submeter a doente a tratamento com Iodo radioactivo. Verificou-se melhoria progressiva da dermatose, mantendo-se a doente assintomática com cerca de 3 anos de seguimento, período durante o qual foram feitas avaliações analíticas seriadas, tendo-se constatado diminuição lenta, mas mantida após negatização, dos anticorpos pANCA.

DISCUSSÃO

O PTU é um antitiroideu de síntese amplamente utilizado no tratamento do hipertiroidismo, nomeadamente na Doença de Graves. É geralmente um fármaco bem tolerado, estando contudo associado a diversos efeitos secundários, na sua maioria de pouca gravidade. No entanto, a sua relação com eventos potencialmente graves, nomeadamente agranulocitose, aplasia medular, doença pulmonar intersticial, hepatite tóxica ou colestase, apesar de rara, encontra-se bem documentada. Do ponto de vista cutâneo, estes variam desde efeitos pouco significativos (apesar de geralmente conduzirem à suspensão do fármaco), tais como urticária ou exantema morbiliforme, até efeitos mais graves, dos quais se salienta a síndrome de hipersensibilidade e sobretudo a vasculite leucocitoclásica, com ou sem envolvimento sistémico.¹⁻⁷

A vasculite causada pelo PTU cursa geralmente com ANCA positivos, mais frequentemente com anticorpos anti-MPO e consequente padrão pANCA. Contudo, estão descritos vários casos com anticorpos anti-PR3, de que resultam ANCA com padrão citoplasmático na imunofluorescência (cANCA), bem como anticorpos antilactoferrina e antielastase humana dos neutrófilos (EHN), cuja detecção não está disponível de forma rotineira. A presença de anticorpos contra múltiplos antígenos é frequentemente reportada.⁸⁻¹¹ Estes dados poderão explicar casos como o do nosso doente, em que há uma aparente contradição entre o padrão de imunofluorescência com pANCA positivo e a presença de anticorpos anti-PR3 ao contrário dos esperados anti-MPO. Sabe-se que o padrão cANCA é quase exclusivamente causado por anticorpos anti-PR3, contrariamente ao padrão pANCA,

Caso Clínico

o qual pode ter na sua origem anticorpos anti-MPO, antilactoferrina, anti-EHN ou outros.¹²⁻¹³ Assim, em casos como o que reportamos, a presença em simultâneo de anticorpos anti-PR3 e um ou vários dos outros anticorpos responsáveis por um padrão de imunofluorescência pANCA poderia condicionar o padrão referido. Um raciocínio semelhante é apontado para uma doença clinicamente semelhante à granulomatose de Wegener, denominada Lesões Destrutivas da Linha Média Induzidas pela Cocaína (LDLMIC) e que se atribui à inalação desta substância contaminada com levimasole, cujo padrão imunológico, que permite o diagnóstico diferencial com a granulomatose de Wegener, é pANCA positivo com anti-MPO negativo e anti-PR3 e anti-EHN positivos. Este padrão, inicialmente atribuído a um fenómeno de reactividade cruzada, foi mais recentemente associado, de forma substanciada, à presença destes dois anticorpos em simultâneo, com os anticorpos anti-EHN a causarem o padrão pANCA fruto da sua maior concentração e de um efeito inibitório sobre os anti-PR3.¹⁴ Para a confirmação desta hipótese na nossa doente teria sido fundamental o doseamento de anticorpos antilactoferrina e anti-EHN, nenhum dos dois possível na nossa instituição. Curiosamente a LDLMIC caracteristicamente cursa com vasculite dos membros inferiores e envolvimento do lóbulo da orelha, à semelhança do que se verificou na nossa doente e noutros casos de vasculite causada pelo PTU.^{15,16}

Nos doentes tratados com PTU estão reportados valores entre 4.1% e 64% de ANCA positivos. No entanto, apenas até 20% destes doentes desenvolvem vasculite.¹⁷⁻²⁰ Este facto indicia que outros factores, para além dos ANCA estarão implicados. Sabe-se que a terapêutica prolongada ou intermitente, bem como o reaparecimento de hipertiroidismo durante o tratamento com PTU, são factores de risco. Caracteristicamente a vasculite a PTU ocorre muitos meses após o início do tratamento, em média após 3 anos, tal como se verificou na nossa doente, podendo, nalguns casos, manifestar-se em apenas algumas semanas.^{1,2,4-6,11,21} As mulheres jovens são mais afectadas, sendo a maior prevalência de hipertiroidismo e doença de Graves neste grupo a causa imputada a este facto.

O mecanismo fisiopatológico para o desenvolvimento da vasculite a PTU permanece mal definido. Postula-se que a acumulação de metabolitos do PTU nos neutrófilos possa tornar a MPO, assim como outras enzimas presentes nos grânulos dos neutrófilos, imunogénicas. Este facto conduziria a uma resposta auto-imune com formação de anticorpos. Por outro lado, há autores que defendem que esta resposta auto-imune se baseia num

efeito imunogénico do PTU sobre os linfócitos T que, por sua vez, estimulam os linfócitos B a produzir ANCA.²²⁻²⁴

Clinicamente a vasculite causada por PTU pode curar com sintomas gerais, tais como febre, fadiga, artralgias, mialgias e poliadenopatias, sendo frequente o envolvimento sistémico com nefrite, derrame pleural, hemorragia alveolar, pericardite, esclerite e hepatite. Do ponto de vista cutâneo, estão descritas ulcerações, lesões urticariformes, necrose cutânea, lesões eritema nodoso-like, lesões eritema multiforme-like e púrpura, pese embora que a manifestação cutânea mais frequente seja a vasculite cutânea leucocitoclásica em que o envolvimento dos membros inferiores, da face e do lóbulo das orelhas são as características fundamentais. Em muitos casos, tal como no nosso, a vasculite ANCA positiva induzida pelo PTU manifesta-se apenas na pele, embora a regra seja haver compromisso sistémico. No entanto, é sabido que o curso clínico da vasculite a PTU é mais brando que os casos de vasculite idiopática com ANCA positivos, com nefrite menos frequente, menos recidivas após suspensão do fármaco e menor necessidade de terapêutica imunossupressora.

O tratamento passa pela suspensão atempada do PTU, sendo a terapêutica com corticosteróides ou imunossupressores, tais como a azatioprina e a ciclofosfamida, ou a plasmáfereze reservadas para os casos refractários ou com envolvimento multiorgânico. Os títulos de ANCA usualmente retornam ao normal, podendo persistir elevados durante um longo período de tempo. Como alternativa terapêutica para o tratamento do hipertiroidismo recomenda-se a tiroidectomia ou o Iodo radioactivo que, paradoxalmente, pode agravar temporariamente as manifestações de vasculite ao aumentar o afluxo de polimorfonucleares para os locais onde há inflamação. Salienta-se que o metimazol não é alternativa, já que estão descritas reacções cruzadas frequentes com o PTU.^{1,2,6,19,21,25}

O caso que aqui descrevemos, para além de representar um exemplo típico de uma vasculite ANCA positiva provocada pelo PTU com envolvimento cutâneo exclusivo, ilustra um atraso evitável no diagnóstico etiológico perante um quadro de vasculite cutânea leucocitoclásica, o qual resultou do desconhecimento da associação do PTU a quadros tardios de vasculite.

REFERÊNCIAS

1. Morais P, Baudrier T, Mota A, Cunha AP, Alves M, Neves C, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive cutaneous leukocytoclastic

- vasculitis induced by propylthiouracil confirmed by positive patch test: a case report and review of the literature. *Cutan Ocul Toxicol.* 2011; 30(2):147-53.
2. Stankus SJ, Johnson NT. Propylthiouracil-induced hypersensitivity vasculitis presenting as respiratory failure. *Chest.* 1992; 102(5):1595-6.
 3. Pillinger M, Staud R. Wegener's granulomatosis in a patient receiving propylthiouracil for Graves' disease. *Semin Arthritis Rheum.* 1998; 28(2):124-9.
 4. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med.* 2005; 352(9):905-17.
 5. Cooper DS, Rivkees SA. Putting propylthiouracil in perspective. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(6):1881-2.
 6. Weissel M. Propylthiouracil: clinical overview of its efficacy and its side effects more than 50 years after the introduction of its use in thyrostatic treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010; 118(2):101-4.
 7. Ye YM, Kim JE, Kim JH, Choi GS, Park HS. Propylthiouracil-induced DRESS syndrome confirmed by a positive patch test. *Allergy.* 2010; 65(3):407-9.
 8. Gao Y, Zhao MH, Guo XH, Xin G, Gao Y, Wang HY. The prevalence and target antigens of antithyroid drugs induced antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in Chinese patients with hyperthyroidism. *Endocr Res.* 2004; 30(2):205-13.
 9. Gao Y, Chen M, Ye H, Guo XH, Zhao MH, Wang HY. The target antigens of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) induced by propylthiouracil. *Int Immunopharmacol.* 2007; 7(1):55-60.
 10. Zivanovic D, Dobrosavljevic D, Nikolic M, Bonaci-Nikolic B. Cryoglobulins and multispecific antineutrophil cytoplasmic antibodies in propylthiouracil-induced necrotizing cutaneous vasculitis—a new association. *Eur J Dermatol.* 2012; 22(5):707-9.
 11. Chen M, Gao Y, Guo XH, Zhao MH. Propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8(8):476-83.
 12. Hoffman GS, Specks U. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1521-37.
 13. Specks U. Controversies in ANCA testing. *Cleve Clin J Med.* 2012; 79 Suppl 3:S7-11.
 14. Peikert T, Finkelman JD, Hummel AM, McKenney ME, Gregorini G, Trimarchi M, Specks U. Functional characterization of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with cocaine-induced midline destructive lesions. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(5):1546-51.
 15. Bradford M, Rosenberg B, Moreno J, Dumyati G. Bilateral necrosis of earlobes and cheeks: another complication of cocaine contaminated with levamisole. *Ann Intern Med.* 2010; 152(11):758-9.
 16. Arora NP, Jain T, Bhanot R, Natesan SK. Levamisole-induced leukocytoclastic vasculitis and neutropenia in a patient with cocaine use: an extensive case with necrosis of skin, soft tissue, and cartilage. *Addict Sci Clin Pract.* 2012; 7:19.
 17. Gunton JE, Stiel J, Clifton-Bligh P, Wilmshurst E, McElduff A. Prevalence of positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in patients receiving anti-thyroid medication. *Eur J Endocrinol.* 2000; 142(6):587.
 18. Noh JY, Asari T, Hamada N, Makino F, Ishikawa N, Abe Y, et al. Frequency of appearance of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) in Graves' disease patients treated with propylthiouracil and the relationship between MPO-ANCA and clinical manifestations. *Clin Endocrinol.* 2001; 54(5):651-4.
 19. Cin MO, Gursoy A, Morris Y, Aydintug OT, Kamel N, Gullu S. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibody in Graves' patients treated with propylthiouracil. *Int J Clin Pract.* 2009; 63(2):299-302.
 20. Yazisiz V, Ongüt G, Terzioğlu E, Karayalçın U. Clinical importance of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity during propylthiouracil treatment. *Int J Clin Pract.* 2010; 64(1):19-24.
 21. Dolman KM, Gans RO, Vervaat TJ, Zevenbergen G, Maingay D, Nikkels RE et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet.* 1993; 342(8872):651-2.
 22. Zhang AH, Chen M, Gao Y, Zhao MH, Wang HY. Inhibition of oxidation activity of myeloperoxidase (MPO) by propylthiouracil (PTU) and anti-MPO antibodies from patients with PTU-induced vasculitis. *Clin Immunol.* 2007; 122(2):187-93.
 23. Xu PC, Hao J, Chen M, Cui Z, Zhao MH. Influence of myeloperoxidase-catalyzing reaction on the binding between myeloperoxidase and anti-myeloperoxidase antibodies. *Hum Immunol.* 2012; 73(4):364-9.
 24. Wang C, Gou SJ, Xu PC, Zhao MH, Chen M. Epitope analysis of anti-myeloperoxidase antibodies in propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15(6):R196.
 25. Wu R, Li R. Propylthiouracil-induced autoimmune syndromes: 11 case report. *Rheumatol Int.* 2012; 32(3):679-81.

hairlox®

SUPLEMENTO ALIMENTAR

Rico em Minerais + Vitaminas + Biotina



1 a 2 cápsulas/dia
Comodidade posológica



Composição de hairlox®	1 cápsula	%DDR*	2 cápsulas	%DDR*
L-cistina	500 mg	**	1000 mg	**
Sulfato ferroso (ferro)	54,45 mg 14 mg	** 100%	108,90 mg 28 mg	** 200%
Óxido de zinco (zinco)	12,45 mg 10 mg	** 100%	24,90 mg 20 mg	** 200%
Vitamina B5 (D-pantotenato de cálcio)	6 mg	100%	12 mg	200%
Vitamina B6 (cloridrato de piridoxina)	1,4 mg	100%	2,8 mg	200%
Biotina (D-biotina)	50 µg	100%	100 µg	200%

* DDR - Dose diária de referência

** DDR não estabelecida

Hairlox® é um Suplemento Alimentar. Os suplementos alimentares não devem ser utilizados como substitutos de um regime alimentar variado. Deve ser consumido no âmbito de um regime alimentar variado e equilibrado e de um modo de vida saudável.



Acompanha a Dermatologia desde 1952

ESTUDO DA HIPERSENSIBILIDADE A AINES E TESTE DE ATIVAÇÃO DE BASÓFILOS

Jorge Viana¹, Sofia Vale Pereira², Carlos Loureiro³, Anabela Mota Pinto⁴, Ana Todo-Bom⁵

¹Assistente de Imunoalergologia/Consultant, Immunology and Allergology, Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

²Investigadora do Instituto de Patologia Geral/Investigator aff the Institute of General Pathology, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

³Assistente Hospitalar Graduado/Graduated Consultant, Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

⁴Professora Catedrática de Fisiopatologia/Professor of Physiopathology, da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Diretora do Instituto de Patologia Geral/Head of the Institute of General Pathology, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

⁵Diretora de Serviço/Head of the Department, Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

RESUMO – Introdução: A alergia a anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) está frequentemente associada a reações de hipersensibilidade graves e de difícil diagnóstico. O teste de ativação de basófilos, com citometria de fluxo Flow2cast (BAT), surge como um teste *in vitro* promissor para identificação de reações de hipersensibilidade a estes fármacos mas com limitações. **Caso Clínico:** Jovem do sexo masculino, com urticária crónica desde a infância, apresentava episódios de agravamento da urticária com angioedema imediatamente após ingestão de AINEs. Último episódio ocorrera há mais de um ano após acetilsalicilato de lisina. Primeiro BAT diagnóstico com ácido acetilsalicílico (AAS) foi inconclusivo. Prova de provocação oral (PPO) com celecoxib negativa. PPO com AAS 700mg desencadeou anafilaxia às 3 horas, com hipoxémia e triptase sérica de 27.1µg/L. Repetição de BAT demonstrou expressivo aumento da ativação basal e após incubação com AAS. **Discussão:** Este caso enquadra-se na indicação atual do BAT na hipersensibilidade a AINEs: resultados negativos não evitam PPO a AINEs. Contudo a proximidade temporal da última reação ao BAT aparenta influenciar os resultados.

PALAVRAS-CHAVE – Anti-inflamatórios não esteroides, efeitos adversos; Teste de desgranulação de basófilos; Hipersensibilidade a fármacos, diagnóstico; Urticária, complicações; Teste de provocação a fármacos.

NSAID HYPERSENSITIVITY AND BASOPHIL ACTIVATION TEST

ABSTRACT – Introduction: Allergy to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is often associated with severe hypersensitivity reactions and with difficult diagnosis. Basophil activation test by flow cytometry with Flow2cast (BAT) is a novel *in vitro* test for identification of hypersensitivity reactions to these drugs but with some limitations. **Clinical case:** Young male manifesting chronic urticaria since childhood presented with worsening of hives with angioedema immediately after NSAID intake. Last reaction happened over a year before after lysine acetylsalicylate. Initial BAT for diagnosis with acetylsalicylic acid (ASA) was inconclusive. Drug provocation test (DPT) negative to celecoxib. Another DPT with 700mg of ASA triggered anaphylaxis three hours later with hypoxia and serum tryptase 27.1µg / L. A second BAT had higher basal activation and marked increase with ASA incubation. **Discussion:** This case shows current BAT recommendation in NSAID hypersensitivity: a negative BAT does not avoid NSAID DPT. However, time between last reaction and BAT seems to influence results.

KEY-WORDS – Anti-inflammatory agents; Non-steroidal, adverse effects; Basophil degranulation test; Drug hypersensitivity, diagnosis; Urticaria, complications; Drug provocation test.

Caso Clínico

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

No conflicts of interest.

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

No sponsorship or scholarship granted.

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

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

Correspondência:

Dr. Jorge da Costa Viana,
Serviço de Imunoalergologia
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Av. Bissaya Barreto, Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra, Portugal
Tel.: +351925145155
E-mail: Viana.jorge@gmail.com

INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) são fármacos com características analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias e situam-se entre os 30 fármacos mais consumidos a nível mundial. Consistem numa família de fármacos heterogéneos com diferentes estruturas químicas que podem ser classificados de acordo com a intensidade de inibição da ciclo-oxigenase (COX): os inibidores seletivos de COX-2 (COXIBEs) bloqueiam a COX-2 com pouco efeito sobre a COX-1.¹

A Hipersensibilidade aos AINEs (HS-AINEs) é uma situação bem conhecida datando de 1902. A primeira descrição de hipersensibilidade a ácido acetilsalicílico (AAS) foi feita por Hirschberg. Widal² descreveu-a pela primeira vez como uma síndrome em 1922; foi universalizada por Samter e Beers³ no final dos anos 60. A síndrome inclui manifestações respiratórias típicas com quadro clínico de rinite recorrente associada a polipose nasal e a crises de asma – a tríade clássica. Contudo, podem estar presentes ou coexistir manifestações cutâneas como urticária e angioedema podendo estas relacionar-se com reações anafiláticas.

Considera-se reação adversa a medicamentos (RAM) qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional. Podem ser divididas em previsíveis ou imprevisíveis. Estas últimas incluem as reações de hipersensibilidade que constituem cerca de 1/6 das RAM e definem-se, de acordo com a *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*,⁴ por sintomas ou sinais objetivos e reprodutíveis, típicos de alergia, iniciados pela exposição a um estímulo em dose tolerada

por indivíduos normais. A HS-AINEs inclui-se nesta definição e constitui 20-25% das reações de hipersensibilidade medicamentosa, cuja classificação e estudo se esquematiza no quadro I (adaptado de Kowalski *et al*⁵ e de Torres *et al*⁶).

Na doença respiratória exacerbada pelos AINEs (DREA) e na doença cutânea exacerbada pelos AINEs (DCEA) considera-se que o mecanismo subjacente consiste na inibição da COX-1 e observa-se reatividade cruzada entre os diversos AINEs, com uma boa tolerabilidade aos inibidores seletivos da COX-2 em quase todos doentes. A urticária e angioedema induzidas por AINEs (NIUA - do inglês *NSAID-induced urticaria and angioedema*) envolve vários AINEs mas mais raramente os COXIBEs (50% menos frequentemente que os restantes AINEs) assumindo-se que possa também dever-se à inibição da COX-1.⁷

A inibição da COX-1 reduz a produção de prostaglandina E₂ (PGE₂) e promove a metabolização do ácido araquidónico pela 5-lipoxigenase⁸ com geração de Cisteinil Leucotrienos (Cys-LT) nomeadamente LTC₄, LTD₄, e LTE₄. Os indivíduos suscetíveis apresentam maior número de receptores para leucotrienos e também baixos níveis constitucionais de síntese de PGE₂. Num estudo de coorte coreano,⁹ alguns marcadores genéticos de predisposição para HS-AINEs identificados relacionavam-se com aumento da síntese de receptores de Cys-LT, menor produção de PGE₂ e ainda com aumento de tromboxano A₂, que também promove produção de Cys-LT. Considera-se assim que o processamento aberrante do ácido araquidónico influencia a hiper-reatividade dos basófilos, que libertam histamina e desencadeiam a resposta inflamatória.

Já na urticária/angioedema e anafilaxia induzida por um único AINE (SNIUAA – do inglês *single NSAID-induced urticaria/angioedema and anaphylaxis*) confirmou-se a sensibilização, em alguns casos, por testes cutâneos e determinação de IgE específica nomeadamente a pirazolonas.

Atualmente, o “gold standard” no diagnóstico de HS-AINEs é a prova de provocação oral (PPO), com elevada sensibilidade e especificidade, cujo valor preditivo negativo para os AINEs ascende a mais de 96%.¹⁰ Os protocolos variam consoante o grau de suspeição e conforme o objetivo definido seja a obtenção do diagnóstico (usa-se fármaco suspeito) ou a seleção de uma alternativa terapêutica (preferem-se COXIBEs). Na presença de sintomas respiratórios desencadeados pela ingestão de AINEs ou de patologia respiratória crónica, a prova efetua-se sob controlo espirométrico seriado. Um protocolo diagnóstico preconizado é a elaboração de uma PPO com AAS em 3 dias consecutivos, iniciada com placebo e progredindo com doses fracionadas do fármaco até atingir a dose cumulativa no terceiro dia, equivalente a uma toma em dose terapêutica.

A PPO é positiva se surgirem sinais ou sintomas de hipersensibilidade. Geralmente, as reações ocorrem em 15 minutos a 1 hora após administração do fármaco. Em alguns casos podem ocorrer reações graves como a anafilaxia. As PPO realizam-se sob rigorosa vigilância por pessoal especializado com recursos adequados. Avaliam-se sinais e sintomas das vias áreas superiores e inferiores, cutâneos, gastrointestinais e sistémicos.^{10,11}

Face a estes riscos da PPO, procuram-se alternativas diagnósticas *in vitro* nomeadamente o teste de libertação de histamina e o de libertação de sulfidoleucotrienos (CAST) cujos resultados promissores ainda não são aplicáveis à rotina clínica.

Outro método é o teste de ativação de basófilos (BAT) que pode ser efetuado através de incubação de uma amostra de sangue periférico com uma solução que contém o estímulo pretendido, procedendo-se posteriormente à análise das populações de basófilos ativados, recorrendo à técnica de citometria de fluxo *Flow2cast*. Nesta técnica, a seleção de basófilos realiza-se através da expressão do receptor de IL-3R (CCR3), o que é mais adequado para hipersensibilidade não mediada por IgE, como na HS-AINEs. A contagem de basófilos ativados recorre à expressão do marcador de superfície CD63. Os resultados são fornecidos comparando as leituras no citómetro antes e após incubação com o alérgeno em estudo. Este marcador existe em baixa concentração na superfície dos basófilos em repouso mas a sua expressão aumenta com a fusão da membrana dos grânulos

citoplasmáticos (onde se encontram mais concentrados) à membrana citoplasmática.¹²

CASO CLÍNICO

Descreve-se caso clínico de adulto do sexo masculino de 27 anos de idade com urticária crónica desde a infância e que identificava a sudorese como principal fator de agravamento.

Referia períodos de agudização de urticária, por vezes acompanhada de angioedema periocular, sem outros sintomas. Algumas vezes o doente correlacionava os sintomas cutâneos mais exuberantes com toma de paracetamol, ibuprofeno ou acetilsalicilato de lisina. Nestas situações referia agravamento nos primeiros 30 minutos que se seguiam à sua ingestão. O último episódio ocorrera mais de um ano antes do estudo.

Recorreu à consulta de Imunoalergologia para clarificação de desencadeantes e orientação terapêutica. Com esse objetivo foi feita colheita de sangue para teste de ativação de basófilos com ácido acetilsalicílico. O sangue do doente foi incubado e estimulado de acordo com o protocolo, testando 3 concentrações do fármaco (2,5mg/ml, 1 mg/ml e 0,25mg/ml) e, após análise da percentagem de basófilos ativados (CD63+) por citometria de fluxo encontramos, para a concentração de 2,5mg/ml, um aumento em 7,85% de basófilos ativados que expressavam a molécula de ativação CD63. Não foram evidentes as alterações ocorridas no decurso da ativação, estando, no entanto, descrito na literatura que um teste BAT pode ser considerado positivo se existir uma percentagem de basófilos ativados superior a 5%.

Realizou a seguir uma primeira PPO alternativa a celecoxib que foi negativa, o que motivou a realização de PPO diagnóstica com ácido acetilsalicílico. Seguiu-se o protocolo para AINEs com administração progressiva de doses sob vigilância, com medidas de segurança preconizadas e após consentimento informado, conforme orientações EAACI/Ga2len.¹¹

À terceira hora após dose cumulativa de 700mg iniciou quadro de urticária generalizada com angioedema peri-ocular, vômitos e opressão torácica com ligeiro aumento do tempo expiratório e gasometria com hipoxemia (insuficiência respiratória tipo I). A triptase colhida nesse momento foi de 25,1ug/L. Reverteu rapidamente o quadro clínico após administração de adrenalina intramuscular. Fez ainda terapêutica com metilprednisolona intravenosa e clemastina intramuscular, mantendo-se sob vigilância em internamento por 24 horas.

Colheu-se nova amostra sanguínea no decurso da

Caso Clínico

Tabela 1 - Classificação e estudo de hipersensibilidade a AINEs (adaptado de Kowalski et al⁵ e de Torres et al⁶).

REAÇÕES A AINES	REAÇÕES AGUDAS <24H (Habitualmente 1-2h)			REAÇÕES TARDIAS (>24h)	
Padrão de reação	Broncospasmo Dispneia Rinorreia e obstrução nasal	Urticária Angioedema Choque anafilático		Erupções maculopapulares: <ul style="list-style-type: none"> • Erupção fixa a fármaco • Dermatite de contacto • Reações de fotossensibilidade • Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica • Pustulose generalizada exantemática aguda • Síndrome de hipersensibilidade induzida por fármaco • Nefrites, pneumonites, meningites assépticas,... 	
Doença subjacente	Asma brônquica Rinosinusite Polipose nasal	Urticária Angio-edema	Sem doença crónica	Sem doença crónica (frequente atopia, alergia alimentar ou a outros fármacos)	Sem doença crónica
Reatividade a outros AINES	Reação cruzada	Reação cruzada	Múltiplos, COXIBEs menos envolvidos	Ausente	Ausente
Classificação	Doença respiratória exacerbada por AINEs (DREA)	Doença cutânea exacerbada por AINEs (DCEA)	Urticária/Angioedema induzidos por AINEs (NIUA)	Urticária/Angioedema (ou anafilaxia) induzida por um único AINE (SNIUAA)	Reação tardia induzida por um único AINE
Mecanismo proposto	Inibição variável de COX-1 e aumento de Cisteinil Leucotrienos (Cys-LT)			IgE-mediado	Mecanismos celulares (Linfócitos T, linf. T citotóxicos, NK,...)
Testes	Testes cutâneos não recomendados			Prick e intra-dérmicos ao AINE suspeito; IgE específica não validada	Epicutâneos ou intra-dérmicos de leitura tardia (>48h) ao AINE suspeito
	BAT, CAST ELISA com AINE suspeito - não validados				Teste de transformação de linfócitos - não validado

[DREA – doença respiratória exacerbada por AINEs; DCEA – doença respiratória exacerbada por AINEs; NIUA – do inglês NSAID-induced urticaria and angioedema; SNIUAA – do inglês single NSAID-induced urticaria/angioedema and anaphylaxis; COX – ciclo-oxigenase; COXIBEs - anti-inflamatórios não esteróides inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2; NK – Natural killers; BAT – teste de ativação de basófilos Flow2Cast; CAST ELISA – do inglês cellular allergen stimulation test enzyme-linked immunosorbent assay]

PPO para a determinação do teste de ativação de basófilos (BAT). O estudo desta amostra prévio à incubação (*Patient background*), habitualmente sem alterações, demonstrou neste doente uma ativação marcada dos basófilos (Fig. 1) que ainda aumentou nas várias concentrações do fármaco testadas (2,5 mg/ml, 1 mg/ml e 0,25mg/ml) para um valor de 96,13% de basófilos ativados na concentração de 1mg/ml (Fig. 2). De referir que o *Patient background* obtido foi de 93,9% de basófilos ativados (Fig. 1) na colheita de sangue realizada durante a prova de provocação vs 3,97% encontrados

no estudo basal fora da exposição próxima ao fármaco, para a mesma condição.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O AAS é o AINEs mais prescrito, com ação analgésica moderada, antipirética e anti-inflamatória, sendo o mais associado a reações de hipersensibilidade. Na população geral, a prevalência de HS-AINEs situa-se nos 0,6-5,7%, mas aumenta para 4,3-20% nos doentes

Caso Clínico

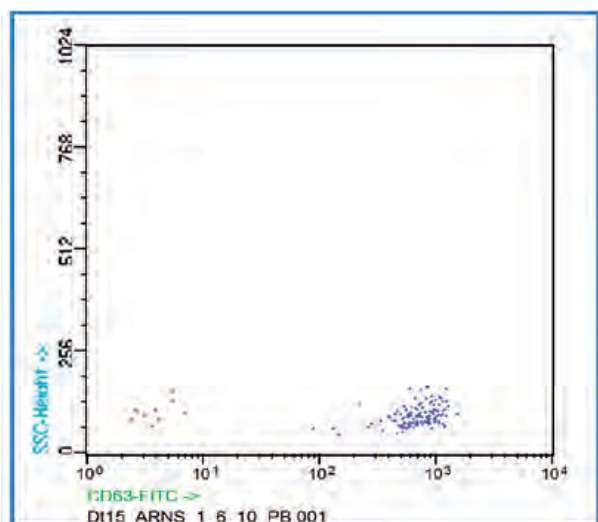


Fig 1 - BAT - "Patient-background" após PPO.

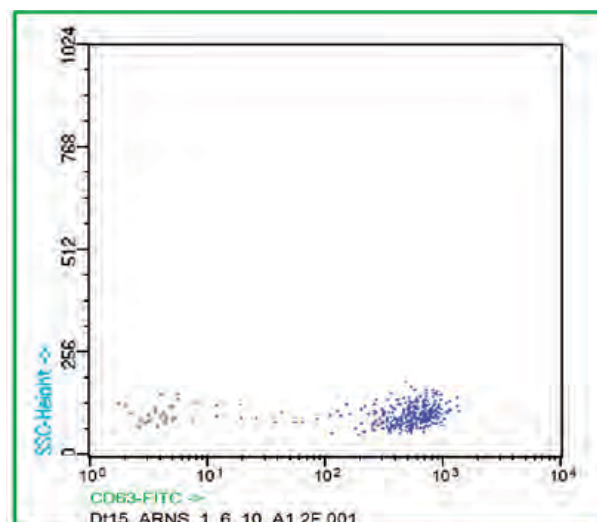


Fig 2 - BAT após PPO: estimulação com AAS.

asmáticos e para 33% em asmáticos com rinossinusite crónica e polipose nasal. Na urticária crónica, a prevalência é de 10-30% com $\frac{3}{4}$ com reatividade cruzada a outros AINEs.⁵

A clínica de reação a múltiplos AINEs é pouco sugestiva de mecanismo mediado por IgE pelo que os testes cutâneos e a pesquisa de IgE específica não se preconizam.¹³

Nestes doentes há necessidade de confirmar diagnóstico e alternativas seguras. A apresentação habitual é mais tardia (3^a-4^a década) e estudos prévios sugerem que a HS-AINEs varia ao longo da vida com relatos de provocações negativas após reações positivas prévias.¹⁴ Assim, no presente caso, face a quadro clínico de intervalo desde última exposição superior a um ano, sempre limitada a atingimento cutâneo na presença de urticária crónica e com PPO a celecoxib negativa, optou-se pela realização de PPO diagnóstica com AAS.

O resultado, neste caso positivo, da PPO permitiu confirmar a presença de HS-AINEs com tolerância a inibidor seletivo da COX-2.

O quadro clínico é sugestivo de DCEA. Contudo, na provocação com AAS - forte inibidor da COX-1 - observou-se também broncospasmo e queixas gastrointestinais. Estas situações "blended" na HS-AINEs já foram relatadas na literatura, podendo decorrer de susceptibilidades diferentes de cada órgão, variáveis entre indivíduos.¹⁵ Face ao incremento da triptase sérica, não será de excluir uma possível sensibilização mediada por IgE a AAS.¹³

A BAT inicial inconclusiva com os critérios de positividade considerados não evitou a PPO neste caso.

Apesar da evolução técnica do BAT, ainda não é possível implementar eficaz e rapidamente este exame na rotina clínica por dificuldades técnicas na padronização deste exame, nomeadamente metodologia de colheita e armazenamento de sangue, tipo de amostra celular e marcadores de ativação e identificação utilizados.¹⁶ A futura harmonização e padronização de protocolos poderão obviar estas limitações. Misumi tentou padronizar o BAT para AAS obtendo: sensibilidade 84%, especificidade 34,6% e valor preditivo positivo 61,4%. De Weck *et al*¹⁷ demonstraram resultados positivos no BAT que permitem evitar PPO, reafirmando que resultados negativos não excluem a necessidade de esclarecimento diagnóstico por PPO.

É relevante que a reavaliação por BAT, realizada no decurso da PPO e enquanto surgiam sintomas, tenha demonstrado ativação basal intensa mantendo ainda alguma resposta adicional expressiva com a incubação. Misumi observou que a sensibilidade era superior nos doentes cuja reação ocorrera há menos de um ano (93,7%), comparando com 84,4% do global.¹⁸ Neste caso clínico, a observação dos fatos sugere que a reexposição ao AINE tenha induzido aumento da sensibilidade dos basófilos à desgranulação. Tal como noutros processos de estudo de alergia IgE-mediada a fármacos, questiona-se se existirá influência temporal da colheita de sangue no resultado do BAT, cujo esclarecimento requer estudo seriado por BAT ao longo do tempo em cada doente consoante a exposição a AINEs. Essa influência no BAT também foi descrita na SNIUAA.^{19,20} Igualmente interessante seria esclarecer a expressão de Cys-LT,

Caso Clínico

seus recetores e outros mediadores envolvidos nestas patologias.

O teste de ativação de basófilos com avaliação por *Flow2Cast* apresenta-se como um método diagnóstico *in vitro* promissor, dirigido a alergénios medicamentosos, inclusive para mecanismos não mediados por IgE. Como é um método celular, replica bem as vias presentes *in vivo* que originam o quadro de hipersensibilidade. É no entanto fundamental sensibilizar a população geral e agentes de saúde para o estudo precoce das reações sistémicas.

REFERÊNCIAS

1. Szczeklik A, Sanak M. The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur J Pharmacol.* 2006; 533 (1-3):145-55.
2. Widal F, Abrami P, Lermoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. 1992 [Anaphylaxis and idiosyncrasy. 1992]. *Allergy Proceedings.* 1993; 14-5:373-6.
3. Samter M, Beers RF. Concerning the nature of intolerance to aspirin. *Journal of Allergy.* 1997; 40 (5):281-93.
4. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001; 56(9):813-24.
5. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* 2013; 68:1228.
6. Torres MJ, Barrionuevo E, Kowalski M, Blanca M. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Antinflammatory Drugs. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2014; 34: 507-24.
7. Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: Common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2004; 113(4):771-5.
8. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J.* 1975; 1(5949):67-9.
9. Kim SH, Park HS. Genetic Markers for Differentiating Aspirin-Hypersensitivity. *Yonsei Med J.* 2006; 47(1):15-21.
10. Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests: update and novel approaches. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013; 9(1):12.
11. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy.* 2003; 58(9):854-63.
12. Sanz ML, Gamboa PM, Mayorga C. Basophil activation tests in the evaluation of immediate drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009; 9(4):298-304.
13. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013; 68(6):702-12.
14. Rosado A, Vives R, González R, Rodríguez J. Can NSAIDs intolerance disappear? A study of three cases. *Allergy.* 2003; 58(7):689-90.
15. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA*. *Allergy.* 2011. 66(7):818-29.
16. Mayorga C1, Sanz ML, Gamboa PM, García BE, Caballero MT, García JM et al. In vitro diagnosis of immediate allergic reactions to drugs: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010; 20(2):103-9.
17. De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Blanca M, Correia S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome. A multicenter study. I. Clinical findings and in vitro diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009; 19 (5):355-69.
18. Misumi DS. Validação do Teste de ativação de basófilos no diagnóstico de reações de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroidais [online]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2013. Dissertação de Mestrado em Alergia e Imunopatologia. [consultado 2014-08-02]. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5146/tde-24062013-152145/>>.
19. Gamboa PM, Sanz ML, Caballero MR, Antepara I, Urrutia I, Jauregui I et al. Use of CD63 expression as a marker of in vitro basophil activation and leukotriene determination in metamizol allergic patients. *Allergy.* 2003; 58:312-7.
20. Gomez E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Requena G, Rondon C, Canto G et al. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrrone: Value of basophil activation test in the identification of patients. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39:1217-24.

VASCULOPATIA TROMBÓTICA DE CAUSA INFECCIOSA

Ana Gameiro¹, Inês Coutinho¹, José Carlos Cardoso², Américo Figueiredo³

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology; Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

²Assistente Hospitalar de Dermatologia/Consultant in Dermatology; Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

³Professor Doutor em Dermatologia e Venereologia e Chefe de serviço/Senior Consultant, Head of the Dermatology Department, MD, PhD; Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

RESUMO – A vasculite é um processo inflamatório dos vasos que conduz ao seu compromisso, ou mesmo à sua completa destruição, podendo originar fenómenos quer hemorrágicos quer isquémicos. As infeções representam uma causa comum de vasculite, que geralmente resulta da deposição de imunocomplexos, ativação do complemento e libertação de endotoxinas. Menos frequentemente, a endocardite e a sépsis, por embolização ou invasão direta dos vasos, são responsáveis por quadros de vasculite de causa infecciosa. Descrevemos o caso de uma mulher de 35 anos, apresentando lesões purpúricas e necróticas generalizadas, com evolução recidivante durante meses. A investigação complementar revelou vegetações cardíacas, sendo consideradas a causa mais provável das manifestações cutâneas. No entanto, o tratamento cirúrgico com intuito curativo foi recusado por questões éticas/religiosas, e a doente faleceu.

Apresentamos o caso pela sua exuberância e raridade, de uma vasculopatia trombótica por provável embolização séptica, com origem em endocardite estafilocócica.

PALAVRAS-CHAVE – Vasculite; Púrpura; Endocardite bacteriana.

INFECTIOUS THROMBOTIC VASCULOPATHY

ABSTRACT – Vasculitis is characterized by blood vessel inflammation, resulting in their damage or even complete destruction, and may lead to either ischemic or hemorrhagic presentations. Infection is a common cause of vasculitis, usually by deposition of immune complexes, complement activation and endotoxins. Less often, endocarditis or sepsis, due to embolization and direct invasion, can cause vasculitis. We present a 35 year-old woman, with purpuric and necrotic lesions, showing a relapsing course during several months. Complementary workup revealed cardiac vegetations, which were considered the most likely etiology for cutaneous manifestations. However, based on ethical/religious concerns, the patient refused surgical treatment and died. This case represents a rare and exuberant clinical presentation of a thrombotic vasculopathy, probably caused by septic embolism from staphylococcal endocarditis.

KEY-WORDS – Endocarditis, bacterial; Skin diseases; Vascular.

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

Caso Clínico

Correspondência:

Dr.ª Ana Gameiro

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Av. Bissaya Barreto, Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra, Portugal
E-mail: anaportelinhag@gmail.com

INTRODUÇÃO

A vasculite é um processo inflamatório dos vasos que leva ao seu compromisso, ou mesmo à sua completa destruição. Este processo inflamatório pode conduzir quer a fenómenos hemorrágicos, quer a fenómenos isquémicos, e atingir qualquer órgão, sendo frequente o atingimento cutâneo.¹

O quadro clínico cutâneo é variável, consoante o calibre dos vasos atingidos. Assim, a vasculite pode manifestar-se por lesões de púrpura palpável ou equimoses, livedo reticular e racemoso, ulcerações ou gangrena.²

Estima-se que 50% dos casos de vasculite exclusivamente cutânea sejam idiopáticos, e que menos de 20% dos casos de vasculite cutânea tenham concomitante vasculite extracutânea.¹ Contudo, mesmo sem atingimento extra-cutâneo, os sintomas sistémicos como febre, astenia, artrite e artralgia são comuns.¹⁻³

As infeções são uma causa frequente de vasculite, geralmente por deposição de imunocomplexos, ativação do complemento e libertação de endotoxinas. Um dos exemplos clássicos é a púrpura de Henoch-Shönlein. Menos frequentemente, a vasculite resulta de uma causa séptica, por endocardite ou septicemia. No caso da endocardite, o atingimento dos vasos pode ocorrer por embolização séptica, e adicionalmente, se bacteriémia/septicémia, pode ocorrer invasão direta dos vasos, formação local de trombos ou coagulação intravascular disseminada.^{3,4}

CASO CLÍNICO

Apresentamos o caso de uma mulher com 35 anos, que recorreu ao Serviço de Urgência por quadro com 6 dias de evolução de lesões purpúricas retiformes, de bordo geográfico, no dorso da mão direita, face e pavilhão auricular direito, associadas a febre, tosse e dispneia (Fig. 1). Ao exame objetivo não apresentava alterações de relevo, à exceção das lesões cutâneas descritas, e não se evidenciavam hemorragias

de *splinter*, nódulos de *Osler* ou lesões de *Janeway*. Tratava-se de doente com antecedentes de hidrocefalia congénita (razão pela qual era portadora de derivação com *shunt* ventrículoatrial); insuficiência renal crónica terminal em programa de diálise peritoneal; paresia dos membros superiores e membros inferiores (sequelar a meningite na infância); anemia de doença crónica em associação com talassémia; e serologias positivas para infeção por HCV. Tinha ainda história pessoal de pioderma gangrenoso na perna direita, na sua forma clássica ulcerativa, 2 anos antes.

Por apresentar quadro febril e queixas respiratórias, realizou uma radiografia torácica, que não mostrou alterações significativas, e avaliação analítica, que sugeriu a presença de um quadro infeccioso, mostrando leucocitose ($13,8 \times 10^9/L$), com neutrofilia (82%), e aumento de proteína C-reativa (24mg/dL).

Realizou ainda o seguinte estudo complementar: contagem de plaquetas, provas de coagulação, doseamento da proteína C e S, fatores de coagulação V, VII, antitrombina e fibrinogénio, todos dentro dos valores normais; D-dímeros que se mostraram elevados (2497mg/dL) e sumária de urina sem alterações. Adicionalmente, foram pesquisados os anticorpos ANA, ANCA e antifosfolipídicos (anticardiolipina e anticoagulante lúpico) e crioglobulinas, mostrando apenas



Fig. 1 - Púrpura retiforme e lesões necróticas da face e face dorsal dos dedos da mão direita.

Caso Clínico



Fig 2 - Boa evolução cicatricial das lesões da face.

positividade fraca para o anticoagulante lúpico. As 3 hemoculturas realizadas revelaram-se positivas para *staphylococcus hominis*.

Iniciou terapêutica com linezolide (de acordo com o antibiograma), com resolução das queixas respiratórias e boa evolução cicatricial das lesões cutâneas (Fig. 2).

O ecocardiograma transtorácico, realizado 2 semanas após a introdução da antibioterapia, evidenciou a



Fig 3 - Ecocardiograma transtorácico (massa pediculada sugestiva de vegetação).

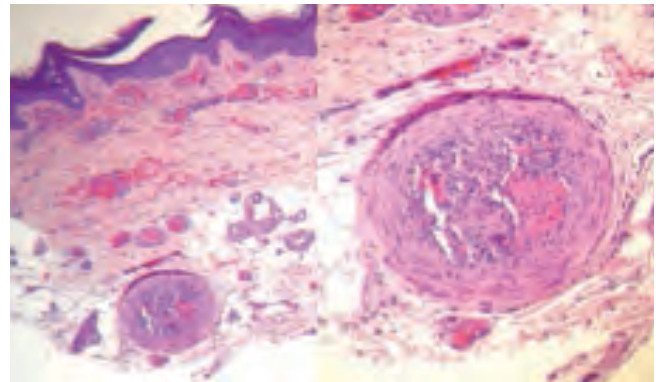


Fig 4 - Trombos oclusivos fibrinoides em praticamente todos os vasos da derme superficial e profunda, infiltrado neutrofilico com carioclasia esparso.

presença de massa pediculada na aurícula direita de 2,1x1,2cm, sugestiva de vegetações de endocardite bacteriana (Fig. 3).

A proposta de intervenção cirúrgica foi recusada pela doente, por ser Testemunha de Jeová, face à eventual necessidade de suporte transfusional durante o procedimento cirúrgico.

Nas biópsias cutâneas realizadas, já após início da antibioterapia, observaram-se trombos oclusivos fibrinoides em praticamente todos os vasos da derme superficial e profunda, e a presença de um infiltrado neutrofilico esparso. A coloração Gram não revelou microorganismos no interior dos vasos ou da derme adjacente (Fig. 4).

Após 6 semanas de terapêutica antibiótica, perante a melhoria clínica e analítica, e negatividade de hemoculturas de controlo, optou-se pela suspensão de



Fig 5 - Ressurgimento de novas lesões necróticas, a reintrodução de antibioterapia evitou o aparecimento de novas lesões.

Caso Clínico



Fig. 6 - Outro aspecto do ressurgimento de novas lesões necróticas..

antibióterápia. Porém, surgiram novas lesões purpúricas, pelo que reiniciou antibióterápia, observando-se novamente uma melhoria clínica parcial (Fig.s 5,6). Contudo, a situação agravou-se com progressiva deterioração do estado clínico global, e a doente veio a falecer 2 meses após o início do quadro clínico, por falência multiorgânica.

DISCUSSÃO

Na abordagem de um quadro clínico com a hipótese diagnóstica de vasculite é importante avaliar o envolvimento sistémico e identificar causas precipitantes ou doenças associadas que possam fundamentar uma terapêutica dirigida. Geralmente as lesões de vasculite surgem nos membros inferiores, sendo importante salientar que as lesões no tronco, cabeça e pescoço indiciam um quadro mais severo, e de vasculite extracutânea.¹

No presente caso clínico, a investigação incidiu fundamentalmente na pesquisa de uma causa infecciosa, uma vez que os dados clínicos a sugeriam (febre, dispneia e parâmetros analíticos de inflamação elevados). Foi também pesquisada a patologia autoimune, que frequentemente é responsável por quadros recidivantes, e a hipótese de crioglobulinémia, que ocorre em associação com a infeção por vírus da hepatite C, do qual a doente era portadora. Uma outra hipótese menos provável, uma vez que a clínica sugeria o envolvimento de vasos de calibre considerável, seria a vasculite secundária a fármacos.²

A relação temporal de recidiva das lesões após suspender antibióterápia, a histologia das lesões

necróticas, mostrando oclusão vascular associada um infiltrado mononuclear esparso, e a ausência de alterações nas provas de coagulação e fatores de coagulação, suportam a etiologia por embolização séptica.

Em contexto de bacteriemia, o quadro clínico poderia também ser resultante de púrpura *fulminans*, contudo a doente não apresentava alterações das provas de coagulação, trombocitopenia ou défice de proteína C. Além disso, as lesões de púrpura fulminans caracterizam-se por ser rapidamente progressivas.⁵

A maioria dos casos de endocardite são causados por infeções estafilocócicas e estreptocócicas, sugerindo que o local original da infeção/porta de entrada é cutâneo.³ Outros patogéneos menos comuns na endocardite incluem enterococos, pseudomonas, patogéneos do grupo HACEK, e fungos.^{6,7}

Nos doentes sem próteses valvulares (endocardite de válvulas nativas), a endocardite surge geralmente em contexto de malformações cardíacas, ou de uso de drogas endovenosas, e é predominante de causa estafilocócica. Ao contrário dos casos de endocardite nosocomial de válvulas nativas, que frequentemente surgem no contexto de cateteres permanentes, e procedimentos cirúrgicos, predominando as infeções estreptocócicas.^{8,9} Contudo, os doentes dializados são uma exceção, e o patogéneo mais comum é o *Staphylococcus aureus*.

A doente apresentava risco elevado de endocardite bacteriana por múltiplas razões: numerosas comorbilidades e conseqüentemente, era submetida a frequentes procedimentos médico-cirúrgicos, tinha cateter permanente de *shunt* ventrículoatrial, e estava em programa de diálise peritoneal. A diálise peritoneal representa um risco de 3x superior de endocardite em comparação com a hemodiálise, relacionado com a necessidade de cateter fixo.⁷

Consideramos como causa mais provável da vasculopatia trombótica a embolização séptica, com origem na endocardite estafilocócica. No entanto não podemos perentoriamente afirmar que o quadro clínico se devia a uma vasculopatia embólica, com origem nas vegetações cardíacas, pois a identificação das vegetações valvulares fez-se apenas na aurícula direita e constatou-se a ausência de bactérias Gram + na histologia (podendo ser justificado pela realização da biopsia após a introdução de antibióterápia dirigida).

Todavia, consideramos plausível a presença de vegetações cardíacas nas cavidades esquerdas do coração, não identificadas pelo ecocardiograma transtorácico, ou a existência de outro foco séptico embólico, em doente portadora de *shunt* ventrículoatrial, sob diálise peritoneal, com bacteriémia.

Caso Clínico

Outra questão que se coloca é a sintomatologia respiratória da doente aquando da apresentação do quadro que, a título especulativo, poderia estar relacionada com fenómenos de tromboembolia pulmonar, de causa igualmente séptica.

Apresentamos este caso de vasculopatia trombótica pela raridade e exuberância da apresentação clínica, e consideramos como hipótese etiológica mais provável a embolização séptica com origem em endocardite estafilocócica.

BIBLIOGRAFIA

1. Chen KR, Carlson JA. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol.* 2008; 9(2):71-92.
2. Shinkai K, Fox LP. Cutaneous vasculitis. *In: Bologna JL. Dermatology.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.p. 385-410.
3. Ferris LK, English JC. The skin in infective endocarditis, sepsis, septic shock, and disseminated intravascular coagulation. *In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 7th ed. Philadelphia: McGraw-Hill Companies; 2008.p. 1744-9.
4. Delgado-Jiménez Y, Fraga J, Requena C, Requena L, Aragües M, Fernandez Herrera J, Garcia Diez A. Acute bacterial septic vasculopathy. *Int J Dermatol.* 2013 Sep; 52(9):1071-80.
5. Edlich RF, Winters KL, Woodard CR, Britt LD, Long WB 3rd. Massive soft tissue infections: necrotizing fasciitis and purpura fulminans. *J Long Term Eff Med Implants.* 2005; 15(1):57-65.
6. O'Brien TJ, McDonald MI, Reid BF, Trethewie D. Streptococcal septic vasculitis. *Australas J Dermatol.* 1995; 36(4):211-3.
7. Klein M, Wang A. Infective Endocarditis. *J Intensive Care Med.* 2014 (*in press*).
8. Yavuz C1, Demirtas S, Caliskan A, Kamasak K, Karahan O, Guclu O, et al. Reasons, procedures, and outcomes in ventriculoatrial shunts: A single-center experience. *Surg Neurol Int.* 2013; 4:10.
9. Sanz-Canalejas L, Floristán-Muruzábal U, Feito-Rodríguez M, Sendagorta-Cudós E, Beato-Merino MJ, Herranz-Pinto P. Septic emboli to the skin following angioplasty. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102(2):142-5.
10. Kittisupamongkol W. Janeway lesions, Osler nodes, or neither? *Arch Neurol.* 2010; 67(3):373.
11. Cox ER, Amoroso A, Gilliam BL. Pannus attack: septic thrombophlebitis. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102(2):142-5. *Am J Med.* 2012; 125(12):1175-7.

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

TOLERIANE ULTRA CUIDADO SUAVIZANTE INTENSO

UMA FÓRMULA COMPLETA

para apaziguamento intenso e de longa duração:

NEUROSENSINE: activo apaziguante

GLICERINA: hidratante

MANTEIGA DE CAREI: reconstitui a barreira cutânea

ÁGUA TERMAL DE LA ROCHE-POSAY: apaziguante, antidesconfortos cutâneos

INDICAÇÕES

Pele ultra-sensível

Intolerância aos cosméticos

Pele com alergia

UTILIZAÇÃO

Aplicar de manhã e à noite.



NOVO

TOLERIANE ULTRA CONTORNO DOS OLHOS

Indicações

- Eczema das pálpebras
- Dermite atópica periocular
- Dermite seborreica periocular
- Eczema de contato



Propriedades

- Reduz edema peri-ocular
- Reduz a irritação
- Apazigua duradouramente

Utilização

- Aplicar de manhã e à noite

Fórmula com Neurosensine e Niacinamida

Capacidade: 20ml

LA ROCHE-POSAY. A EXIGÊNCIA DERMATOLÓGICA.

Qual o Seu Diagnóstico?

LESÃO CONGÉNITA DO DORSO DO NARIZ

Leonor Ramos¹, R. Gameiro¹, J.C. Cardoso², Óscar Tellechea³, A. Moreno⁴

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

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – HUC; Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Dermatology Quiz

PAPULO-NODULES LOCATED TO BOTH LOWER EXTREMITIES

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 – Abril/April 2015

Correspondência:

Dr.ª Leonor Castendo Ramos

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praça Mota Pinto - 3000 Coimbra, Portugal
E-mail: leonoricr@gmail.com

CASO CLÍNICO

Um menino de 9 anos de idade é observado em Consulta de Dermatologia Pediátrica por lesão subcutânea de configuração vagamente ovalada, recoberta por pele normal, firme, com cerca 20x11mm de maiores eixos, de limites imprecisos, que se estendia não só ao longo do dorso do nariz, mas também do septo nasal (Figs. 1 e 2). A lesão tinha tonalidade azulada, era não pulsátil, e evoluía desde o nascimento, tendo tido crescimento proporcional ao crescimento da criança. Não havia queixas álgicas ou obstrução nasal associadas.

A mãe referia que nos últimos 6 meses haviam ocorrido 2 episódios de inflamação, com eritema e aumento marcado da dimensão da lesão, tendo estes sinais cedido espontaneamente.

Foi pedida uma ressonância magnética nuclear (RMN) que revelou formação subcutânea que se estendia ao longo do dorso do nariz mas também no septo nasal, de limites bem definidos, com algumas septações/loculações, compatível com quisto dermóide/epidermóide congénito subcutâneo. Não se observavam trajectos ósseos entre o compartimento endocraniano e a formação nasal, embora houvesse um alargamento

Qual o Seu Diagnóstico?



Fig 1 - Lesão subcutânea ao longo do dorso do nariz, firme, de evolução congénital e crescimento progressivo.

do *foramen cecum* que não permitia a exclusão de comunicação entre os 2 espaços (Fig. 3). Foi por esse motivo efectuada TAC da face que evidenciou integridade da base anterior do crânio, com obliteração do *foramen cecum* e ausência de dismorfia da apófise *crista galli*.

Foi confirmado o diagnóstico de quisto dermóide congénito. O doente foi encaminhado para a consulta de ORL, aguardando neste momento rinoplastia para excisão da lesão.



Fig 2 - Lesão congénita do dorso do nariz, de limites mal definidos, não pulsátil, e que se prolonga para a ponta do nariz.



Fig. 3 - Imagem de RMN onde se observa lesão subcutânea do dorso do nariz e a nível do septo nasal, compatível com quisto dermóide/epidermóide congénito.

DISCUSSÃO

Perante uma massa nasal congénita, algumas entidades deverão ser incluídas nos diagnósticos diferenciais, nomeadamente lesões inflamatórias, neoplasias benignas ou malignas, massas vasculares e anomalias congénitas.

As anomalias congénitas da linha média do nariz decorrem de alterações no desenvolvimento embrionário da face. São lesões raras, estimando-se uma incidência de 1:20000-40000 nascimentos. As entidades mais importantes são os quistos dermóides, os gliomas e os encefalocelos.¹⁻⁴

Os quistos dermóides nasais são a anomalia congénita nasal mais frequente, perfazendo 61% de todas as lesões da linha média em crianças.⁴ São cavidades revestidas por epitélio ou fístulas que contêm número variável de anexos cutâneos (folículos pilosos, glândulas sebáceas e/ou glândulas écrinas).¹ Constituem 11-12% dos quistos dermóides da cabeça e do pescoço e 1-3% da totalidade de quistos dermóides.^{4,5} Do ponto de vista etiológico, provavelmente decorrem da sequestração de tecido ectodérmico ao longo dos planos de fusão das placas embrionárias.⁶

As lesões são tipicamente detectáveis ao nascimento, sendo 73% dos casos diagnosticados durante o primeiro ano de vida.¹ No entanto, o diagnóstico pode ser mais tardio e ocorrer apenas quando aumentam de volume ou sofrem processos inflamatórios ou infecciosos.^{4,6}

Qual o Seu Diagnóstico?

Clinicamente, os quistos dermóides do nariz ocorrem geralmente a nível da linha média (a nível do dorso do nariz), como uma massa ou *pit* nasal, podendo surgir em qualquer local desde a base da columela até à glabella. Podem ser únicos ou múltiplos e pode ocorrer mesmo secreção de material sebáceo. Apesar de muito característico de quisto dermóide, o pêlo ou tufo de pêlos no orifício de drenagem é observado em menos de 50% dos casos. Dado que se podem apresentar como quistos, sinus ou fístulas, pode haver envolvimento de estruturas contíguas mais profundas.⁵ De salientar que os quistos dermóides do nariz ou da linha média do couro cabeludo têm um risco muito mais elevado (cerca de 50%) de extensão intracraniana do que noutras localizações (como por exemplo a localização peri-ocular).⁶

A biópsia incisional está contra-indicada pela possibilidade de infecção (caso haja continuidade com o compartimento endocraniano). Por esse motivo, o diagnóstico é imagiológico. Para correcta caracterização da lesão deverão ser realizadas TAC (mais útil na detecção do defeito ósseo) e RMN (que diferencia o tecido do quisto dermóide do tecido cerebral).^{1,3} Entre as múltiplas alterações imagiológicas possíveis (edema fusiforme do septo nasal, septo bifido, espaços quísticos etmoidais alargados), destaca-se o alargamento do *foramen cecum* com envolvimento/deformidade da *crista galli*, que pode ser sinal indirecto de extensão intracraniana.^{1,2}

As infecções, muitas vezes recorrentes, são relevantes pelo risco de daí poderem advir complicações graves de que se destacam celulite orbitária/periorbitária, osteomielite, meningite recorrente ou abscesso da fossa anterior.^{1,2} Outras complicações possíveis incluem deformidades da linha média e obstrução das vias respiratórias superiores.⁴

O tratamento é cirúrgico, devendo incluir excisão completa do quisto e da fístula. A septo-rinoplastia aberta é uma técnica eficaz e associada a pouca morbilidade.⁴ As recorrências são bastante frequentes e devem-se a excisões incompletas, pelo que estas devem ser cuidadosas.

Se estiver presente quisto endocraniano ou ligação ao espaço endocraniano, deverá ser realizada abordagem craniofacial, com equipa multidisciplinar que inclua ORL e Neurocirurgia.¹⁻³

Os gliomas são colecções não capsuladas de células gliais fora do SNC, podendo decorrer de células neurais ectópicas, encerramento inapropriado do neuroporo anterior ou sequestração de tecido glial do bolbo olfativo durante a fusão da placa cribriforme. Podem apresentar-se como massas intranasais (30%), extranasais

(60%) ou mistas (10%), podendo ocorrer, ao contrário dos quistos dermóides, fora da linha média e também na glabella, embora lateralmente. Comunicam em 15% dos casos com a dura-máter através do *foramen cecum* ou fontículo.

Os encefalocelos são herniações de tecido neural por defeitos ósseos cranianos. Podem conter meninges (designando-se meningocele) ou tecido cerebral e meninges (encefalomeningocele). Se a protusão do tecido ocorrer a nível do *fonticulus frontalis* designa-se encefalocelo nasofrontal, se no espaço pré-nasal, encefalocelo nasotmoidal.²

Perante uma suspeita de glioma ou encefalocelo, deve evitar-se a biópsia lesional pelo risco de infecção e meningite. Devem ser realizadas TAC e RMN, sendo o tratamento do foro da neurocirurgia.

Em resumo, os autores descrevem o caso de uma malformação congénita do nariz, fazendo discussão diagnóstica das entidades que devem ser equacionadas perante esta situação. Apesar de raras, podem ter repercussões importantes (atrofia óssea, deformidade cartilágnea, infecções recorrentes e mesmo infecções meningéas caso exista comunicação intracraniana), pelo que o diagnóstico deverá ser feito o mais atempadamente possível.

REFERÊNCIAS

1. Tewfik T. Congenital malformations of the nose. Medscape. 2014. [consultado 5.12.2014] Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/837236-overview>.
2. Castillo M. Congenital abnormalities of the nose: CT and MR findings. AJR Am J Roentgenol. 1994; 162: 1211-7.
3. Schwartz RA. Dermoid Cyst. Medscape. 2014. [consultado 5.12.2014] Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/1112963-overview#showall>.
4. Tatar E, Selçuk T, Saylam G, Ozdek A, Korkmaz H. The management of rare nasal mass-nasal dermoid sinus cysts: open rhinoplasty. Rare Tumors. 2009; 1:e40.
5. Carroll C, Gaffney R, McShane D. Congenital nasal dermoids in children. Ir J Med Sci. 1997; 166: 149-51.
6. Antaya R, Schaffer JV. Developmental Anomalies. In: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J, editors. Dermatology. 3th ed. Amsterdam: Elsevier Saunders; 2012.p. 999-1010.

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

INOVAÇÃO



EFFACLAR DUO [+]

Cuidado anti-imperfeições
corrector desincrustante
antimarcas

**DIMINUIÇÃO SIGNIFICATIVA DE TODOS
OS SINAIS CLÍNICOS DA ACNE:**

- > Lesões inflamatórias
- > Lesões retencionais
- > Hiperpigmentação pós inflamatória

6 Benefícios 1 só aplicação

- 1 **Queratolítico:** LHA
- 2 **Anti-inflamatório:** Niacinamida
- 3 **Anti-inflamatório e anti-pigmentação** PROCERAD™
- 4 **Antibacteriano:** Piroctona Olamina
- 5 **Normalizador do sebo:** Ácido Linoleico
- 6 **Seborregulador:** Zinco PCA

**1 aplicação manhã
e/ou noite**

Em monoterapia. Em associação
ou alternância com outros
tratamentos medicamentosos.

Qual o Seu Diagnóstico?

DERMATOSE COMUM NO PASSADO, MAS QUE AINDA DESAFIA OS DERMATOLOGISTAS - QUAL O SEU DIAGNÓSTICO?

Alexandre Sabino Sisnando¹, Giuseppe Lemos Pertoti de Figueiredo², Alef Alioscha Andrade Maia², Elaine Dias Melo², Fabio Francesconi³

¹Dermatology resident, Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD)

²Medical student, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas (FM-UFAM)

³Dermatologist, Master of tropical diseases, Preceptor of residency in dermatology (FMT-HVD) and Professor of dermatology (FM-UFAM)

* Manuscrito apresentado como poster eletrônico/ Presented as a electronic poster, 69º Congresso da Sociedade Brasileira de Dermatologia, Recife, Brasil, nos dias 27 a 30 de setembro de 2014.

RESUMO – Os autores apresentam um caso de prurigo de Hebra, com o quadro típico numa criança com o mesmo perfil socioeconômico e de fatores predisponentes descritos por Hebra em Viena no século XIX. Essa doença se manifesta por múltiplas pápulas pequenas e extremamente pruriginosas. Devido à escoriação, ocorrem erosões e liquenificação e infecções secundárias, evoluindo para cicatrizes hiper ou hipopigmentadas.. As crianças afetadas geralmente são desnutridas e têm adenomegalias inguinal, axilar ou cervical. Normalmente, são crianças atópicas com hipersensibilidade cutânea a picada de insetos, num contexto de higiene inadequada e má nutrição.

PALAVRAS-CHAVE – Prurigo/diagnóstico, Doenças da pele.

Dermatology Quiz

A VERY COMMON DISEASE IN THE PAST THAT STILL CHALLENGES DERMATOLOGISTS - WHICH IS YOUR DIAGNOSIS?

ABSTRACT – This paper presents a case of Hebra's prurigo, with the typical picture in a child under similar socioeconomic conditions and predisposing factors described by Hebra in Vienna, in the nineteenth century. This disease is an eruption of multiple extremely itchy small papules. Because of scratching, there are abrasions or lichenification, frequent secondary infection and progression to scars with dyschromia. Affected children are usually malnourished and have increased inguinal, axillary or cervical lymph nodes. They are generally atopic children with hypersensitivity to insect bite, in a context of inadequate hygiene and poor nutrition.

KEY-WORDS – Prurigo/diagnosis; 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.

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 - Fevereiro/February 2015; Aceite/Accepted – Março/March 2015

Qual o Seu Diagnóstico?

Correspondência:

Dr. Alexandre Sabino Sisnando

Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD)

Av. Pedro Teixeira, 25 – Dom Pedro, Manaus – AM

CEP: 69.040-000, Brazil

Tel.: +55(92)982224746.

Email: alexsisnando@gmail.com

CASE REPORT

A 6-year-old boy, from the countryside of Amazonas - Brazil, with a history of allergic reactions to insect bites since he was 6 months old, had little improvement on topical corticosteroids and oral antihistamines. The child has marasmus and disseminated highly pruritic rash composed of small erythematous papules with excoriation in recent lesions and lichenification with dyschromia in the older ones. Lesions predominated in extensor surface of limbs and face. He had painful lymphadenopathy in the axillary and inguinal region, and loss of weight (Fig. 1).

WHICH IS YOUR DIAGNOSIS?

- A. Persistent scabious nodules
- B. Hyde's prurigo (Nodular prurigo)
- C. Hebra's prurigo
- D. Atopic dermatitis

DIAGNOSIS - C. HEBRA'S PRURIGO

This is a case of Hebra's prurigo, presenting with the typical picture in a child living under similar socioeconomic conditions as those described by *Hebra* in Vienna in the 19th century. This rare disease consists of an eruption of grouped dried extremely itchy papules of 2-3mm, localized in the whole body, mainly in the extensor surface of upper limbs and face. Because of scratching, there are abrasions or lichenification, leaving scars with dyschromia. Secondary infection of the lesions may occur. The child affected is usually malnourished and has increased inguinal, axillary or cervical lymph nodes. They are generally atopic children with hypersensitivity to insect bite (experimentally induced) and positive skin tests to insect extracts.¹

Scabious nodules are persistent lesions in patients with evidence of current or previous scabies, and are not recurrent lesions after treatment of the underlying disease, although they may persist for months after treatment.²

Histologically, the lesions of Hyde's prurigo (nodular prurigo) and Hebra's prurigo may be identical. But the



Fig 1 - Hebra's prurigo. Multiple papules associated with signs of excoriation, lichenification and scaling, some with brownish or yellowish crusts, especially on the extensor surface of limbs and face.

key clinical features of Hyde's prurigo are large papules and more-or-less symmetrical nodules, 1-3 cm in diameter, with a raised, warty surface. Cases occur at all ages, but mainly from 20 to 60 years. Both sexes are equally affected and patients have intense, often distressing pruritus. The lesions may arise as a secondary event in a wide range of cutaneous and systemic diseases, but patient may have an idiopathic nodular prurigo.²

Atopic dermatitis presents as eczema (acute, subacute or chronic), usually without papules or nodules.²

MICROSCOPIC FINDINGS

Histopathological examination revealed interruption of the epidermis, replaced by fibrinopurulent exudate. The dermis showed perivascular inflammatory infiltrate consisting of eosinophils, lymphocytes and histiocytes, compatible with prurigo (Fig. 2).

During hospitalization, the patient was treated with systemic antihistamines, moisturizers for recovery of skin barrier function, topical antibiotic for secondary infection

Qual o Seu Diagnóstico?

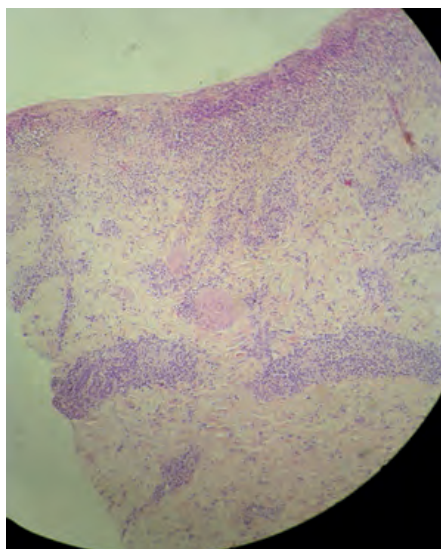


Fig 2 - Fibrinopurulent exudate and perivascular inflammatory infiltrate consisting of eosinophils, lymphocytes and histiocytes, compatible with prurigo. (H&E, 100x).

of the lesions and clinical support. There was improvement of pruritus and he was discharged with a recovery nutrition plan to be followed. With a prescription as outpatient which included moisturizers and repellent, there was significant improvement of the clinical picture.

DISCUSSION

Ferdinand von Hebra described the term prurigo referring to papules arising as a result of scratching.³ This definition could include conditions such as papular urticaria, dermatographism, among others. However, most of the original cases of prurigo described by Hebra referred to wheals arising probably after scratching in atopic children living in precarious social conditions and exposed to insect bites, especially fleas.^{3,4} Such lesions were initiated as tiny normochromic papules, more palpable than visible, which soon were modified by excoriation and eczema, becoming larger and erythematous.⁵ For this dermatosis, in 1892, *Besnier* gave the name "Hebra's prurigo".⁴

Usually, the clinical picture begins early in life with pruritic papules associated with erosion by excoriation. With chronicity, lichenification occurs and there may be a secondary infection with lymphadenopathy. Lesions predominate in the extensor areas of extremities, face, buttocks and abdomen, symmetrically. It is believed to have a multifactorial predisposition.⁶

Hebra's prurigo is considered a chronic and recurrent inflammatory skin disease, with cutaneous hyperreactivity to environmental stimuli (insect bites) possibly

enhanced by skin barrier dysfunction and is often associated with atopy. Skin hyperreactivity has intrinsic (genetic) and extrinsic multifactorial basis and is closely associated with inadequate hygiene and poor nutrition.⁶

A perivascular infiltrate in the central region of the wheal consisting of lymphocytes and eosinophils is observed both in new and old lesions but differences between new and old lesions are noted in histopathology. Recent lesions show hypergranulosis and normal stratum corneum, vasodilation with oedema and vascular endothelial cells protrusion in the lumen as well as increased numbers of eosinophils in the infiltrate, while the old lesions show with thickened collagen and decreased fibrocytes in the dermis. In old lesions there is hypogranulosis, acanthosis, papillomatosis and irregular hyperpigmentation of basal layer.⁷

Regarding immunology, *Almeida*⁴ showed that the serum of patients with Hebra's prurigo had increased immunoglobulins, especially IgE fraction (81% of patients), but also IgG (77% of them), which strengthens the possibility that Hebra's prurigo could be an atopic manifestation.

Therefore, based on the literature, this is a typical case of Hebra's prurigo, with clinical and histopathological features and within the profile of the socioeconomic and environmental predisposing events. Currently, there are only few reports in the literature, which is questionable in view of the worldwide prevalence of predisposing factors. So, knowledge of Hebra's prurigo is important for diagnosis and for the proper approach of cases.

REFERÊNCIAS

1. Sampaio SA, Rivitti EA. Dermatologia. 3.ed. São Paulo: Artes Médicas, 2007. p. 280-1.
2. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's Textbook of Dermatology. 8th. ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2010.
3. Hebra FV. On Diseases of the Skin. Vol. 2. London: New Sydenham Society translation; 1868.p.257.
4. Almeida FA. Contribuição ao estudo de aspectos imunológicos no prurigo de Hebra. An Bras Dermatol. 1988; 63:1-5.
5. Liveing R. Remarks on two cases of Hebra's prurigo, lately treated at the Middlesex Hospital. Lancet. 1879:5.
6. Boediardja SA, Ramelan W, Cornain S. Genetic inheritance pattern in prurigo Hebra. Paediatr Indones. 2001; 41:76-81.
7. Boediardja SA, Tjarta A, Comain S, Budimulja U, Roostini A, Hartati M. The immunohistopathological features of Hebra. Med J Indones 2001; 10:1-15.

DOENÇA DE ORF

Helena Toda Brito¹, Ermelindo Tavares², João Aranha³

¹Interna da Formação Específica de Dermatologia e Venereologia/ Resident, Dermatology and Venereology

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

³Assistente Hospitalar Graduado de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology

Serviço de Dermatologia, Hospital Distrital de Santarém EPE, Santarém, Portugal

PALAVRAS-CHAVE – Doenças infecciosas da pele; Ectima contagioso; Zoonose.

ORF DISEASE

KEY-WORDS – Ecthyma, contagious; Skin diseases, infectious; Zoonoses.

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.*

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

Recebido/Received - Janeiro/January 2015; Aceite/Accepted – Fevereiro/February 2015

Correspondência:

Dr.ª Helena Sanches Brito

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital Distrital de Santarém

Avenida Bernardo Santareno

2005-177 Santarém, Portugal

Tel.: +351 964 733 284

Email: helena.sanches.brito@gmail.com

Mulher de 59 anos, pastora, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes, observada por lesão nodular ulcerada, ligeiramente pruriginosa, localizada na face anterior do antebraço direito, que evoluía há uma semana a partir de pequena pápula eritematosa. Negava traumatismo local ou sintomatologia sistémica acompanhante. Referia contacto frequente com animais caprinos, alguns com lesões semelhantes nas regiões peribucais e úberes. Ao exame objectivo observou-se lesão nodular em alvo, medindo 20x15 mm,

centrada por área de necrose com escassa exsudação serosa e crosta aderente, com halo esbranquiçado e bordo eritematoso bem definido (Fig. 1).

O exame histopatológico de biopsia incisional revelou achados consistentes com os diagnósticos de doença de Orf e de nódulo dos mungidores: necrose extensa maioritariamente superficial da epiderme, vacuolização de queratinócitos sobretudo nas camadas superficiais, vesículas intraepidérmicas e corpos de inclusão eosinofílicos em numerosos queratinócitos; edema marcado

Carta ao Editor



Fig 1 - Lesão nodular em alvo, com ulceração central coberta por crosta, halo esbranquiçado e bordo eritematoso bem definido, medindo 20x15 mm de maiores eixos, localizada na face anterior do antebraço direito.

da derme papilar e infiltrado inflamatório denso em toda a espessura da derme, predominantemente linfocitário e perivascular (Fig. 2).

Valorizando o contexto epidemiológico da doente, assumiu-se o diagnóstico de doença de Orf. Aplicaram-se antissépticos locais e não fez qualquer terapêutica específica. Observou-se regressão completa da lesão após seis semanas.

A doença de Orf (ou éctima contagioso) é uma zoonose causada pelo vírus Orf, pertencente ao género Parapoxvírus, que infecta principalmente ovelhas e cabras. Ocasionalmente pode ocorrer transmissão aos humanos através do contacto directo com animais infectados ou objectos contaminados.¹

Clinicamente manifesta-se como lesões cutâneas habitualmente solitárias nos locais de inoculação cutânea, particularmente nas mãos (79%), braços e antebraços (48%),² estando descritas localizações mais raras como face, axila, nádegas e genitais.¹ Após um período de incubação de 3 a 14 dias, desenvolve-se uma pápula eritematosa ou eritemato-violácea medindo 1-2cm de diâmetro, que adquire aspecto em alvo, com formação de pústula ou bolha hemorrágica que posteriormente ulcera.^{2,3} A lesão cutânea pode ser acompanhada de linfangite, linfadenite regional e raramente febre ou astenia.¹ A evolução é geralmente benigna e auto-limitada, com recuperação espontânea em seis a oito semanas.^{1,3} Os indivíduos imunocomprometidos podem desenvolver lesões atípicas, de grandes dimensões ou multifocais, que não regridem espontaneamente.¹

O diagnóstico baseia-se habitualmente na lesão cutânea típica, história de exposição e histologia característica, podendo ser confirmado por microscopia electrónica.² Os achados histopatológicos característicos incluem vacuolização de queratinócitos, vesículas e corpos de inclusão eosinofílicos intracitoplasmáticos e uma resposta inflamatória celular mista de linfócitos, histiócitos e neutrófilos.¹ O diagnóstico diferencial clínico de nódulos ulcerados nas mãos inclui antrax cutâneo, outras infecções por parapoxvírus como nódulo dos mungidores, tularemia e síndrome de Sweet.¹ A doença de Orf e o nódulo dos mungidores são clínica e histologicamente muito semelhantes, diferenciando-se apenas pelos aspectos epidemiológicos, sendo a primeira endémica entre o gado ovino e caprino e a segunda entre o gado bovino.³

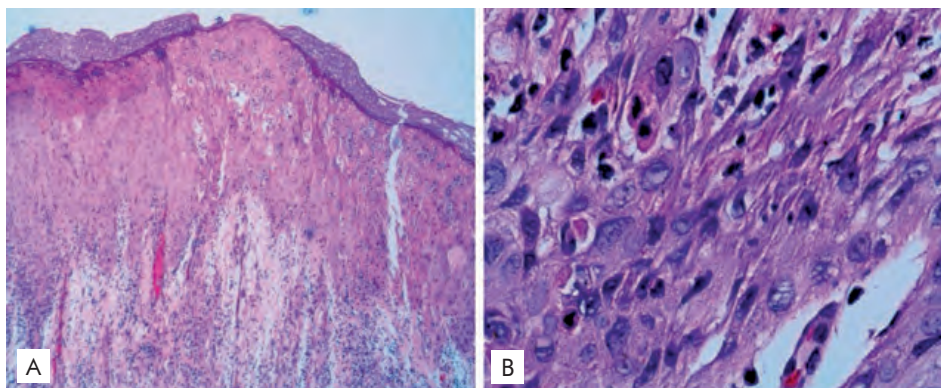


Fig 2 - Exame histopatológico da biópsia cutânea. A) Microscopia óptica (40x, H&E): necrose superficial da epiderme e edema e infiltrado inflamatório denso em toda a espessura da derme. B) Microscopia óptica (400x, H&E): queratinócitos apresentando vacuolização e vesículas e inclusões eosinofílicas intracitoplasmáticas.

O tratamento é habitualmente apenas sintomático,⁴ embora esteja descrito na literatura o tratamento bem-sucedido de casos complicados com uso tópico de imiquimod e cidofovir⁵ e excisão cirúrgica precoce.^{2,3}

O diagnóstico de doença de Orf deve ser considerado perante lesões ulceradas, exsudativas e de crescimento progressivo, especialmente quando localizadas nas extremidades. Embora seja mais frequentemente observada em pastores, veterinários e cuidadores de animais, pode afectar qualquer pessoa que tenha contacto com animais infectados ou objectos contaminados.¹ A recolha detalhada da história epidemiológica do doente é fundamental para o seu reconhecimento clínico precoce, permitindo evitar a realização de investigações diagnósticas extensas e procedimentos cirúrgicos desnecessários.⁴

REFERÊNCIAS

1. Frandsen J, Enslow M, Bowen AR. Orf parapoxvirus infection from a cat scratch. *Dermatol Online J.* 2011; 17:9.
2. Ballanger F, Barbarot S, Mollat C, Bossard C, Casagnau E, Renac F, et al. Two giant orf lesions in a heart/lung transplant patient. *Eur J Dermatol.* 2006; 16:284-6.
3. Barraviera SR. Diseases caused by poxvirus – Orf and Milker’s nodules – a review. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2005; 11:102-8.
4. Huerter CJ, Alvarez L, Stinson R. Orf: case report and literature review. *Cleve Clin J Med.* 1991; 58:531-4.
5. Koufakis T, Katsaitis P, Gabranis I. Orf disease: a report of a case. *Braz J Infect Dis.* 2014; 18:568-9.



Portrait of Arthur Schopenhauer

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

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)